

Semper

LUXEMBOURG

Pharmacovigilance: l'affaire de tous

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Interview du
Pr Gilbert Massard

CHIRURGIE ET ROBOT DA VINCI

Interview du
Dr Juan Santiago Azagra

CONGRESS

AIDS
2020

23RD INTERNATIONAL
AIDS CONFERENCE
VIRTUAL
6-10 JULY 2020

PROFESSION



Rencontre avec Caroline
JENTGES et Dany HOLPER
Généralistes et membres actives
de l'ALFORMEC

RECHERCHE

Certificat d'Université
en essais cliniques

HISTOIRE

Médecins à vélo

EVASION

Focus sur Voyages Emile Weber



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

abbvie

AbbVie SA/NV - BE-RNQR-190014 (v1.0) - Jan 2020



Unfortunately, things don't always come this naturally...

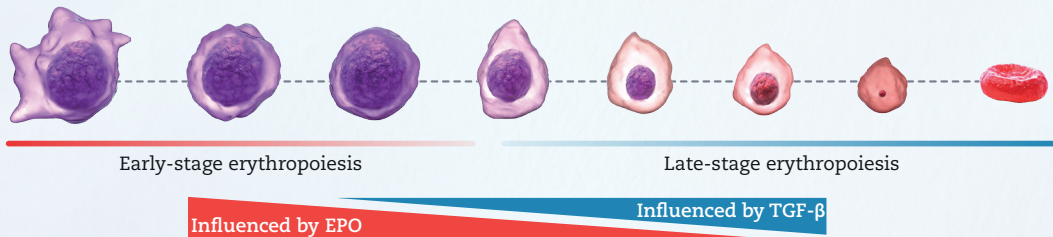
Erythropoiesis is a vital, complex, life-long process where haematopoietic stem cells proliferate, differentiate and mature into red blood cells.

► ERYTHROPOIESIS: 2 different stages^{1,2}

Normal erythropoiesis: haematopoietic stem cells proliferate, differentiate and mature into erythrocytes^{1,2}

Stem cell

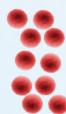
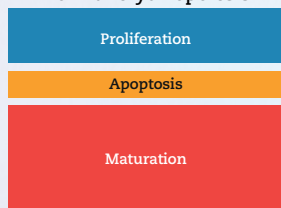
Erythrocyte



► INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS:

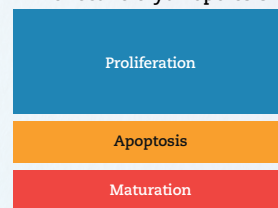
Unbalanced proliferation and maturation during the erythrocyte production^{3,4}

Normal erythropoiesis



Balanced erythrocyte production meets physiological demand and peripheral erythrocyte count stays constant.

Ineffective erythropoiesis

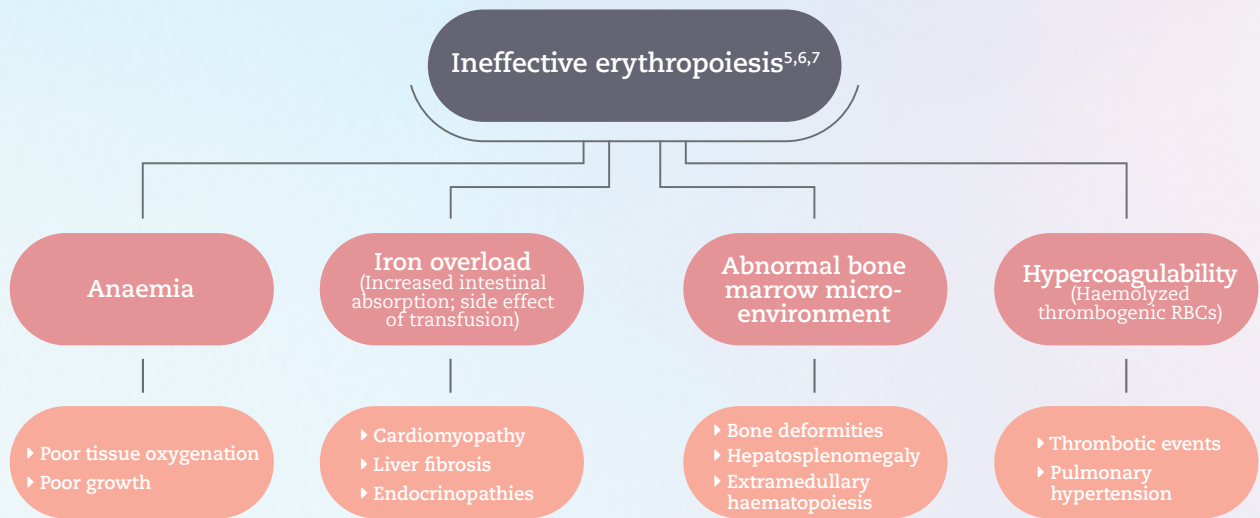


anemia



IE is characterised by increased proliferation of early-stage erythroid progenitors, reduced late-stage maturation and increased apoptosis of late-stage erythroid precursors.

THE CONSEQUENCES OF INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS



THE BURDEN OF CHRONIC ANAEMIA



Associated symptoms:
fatigue, dyspnoea, tachycardia,
hypotension, low body temperature
and enlarged spleen^{8,9}



Decrease
of
quality of life¹⁰



If left untreated: increased risk of
heart complications and failure, due
to a rapid or irregular heartbeat,
cognitive impairment, renal failure
and even death from life-threatening
complications.¹¹

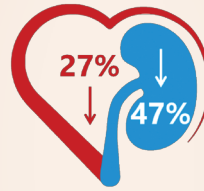
Learn more?



1. Egold JT, et al. Bone. 2019;119:36–41; 2. Soderberg SS, et al. Ann NY Acad Sci. 2009;1176:55–69; 3. Oikonomidou PR, et al. Blood Rev. 2018;32(2):130–43; 4. Fenaux P, et al. Blood. 2019;133(8):790–4; 5. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT. Non-transfusion-dependent thalassemia: An update on complications and management. Int J Mol Sci 2018;19; 6. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. Curr Opin Hematol 2009;16:187–94.; 7. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? Blood Rev 2018;32:300–11; 8. Lambert J-F, Beris P. Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. The handbook disorders of erythropoiesis, erythrocytes, and iron metabolism. Chapter 4. 2009:108–41.; 9. Escalante CP, Chisolm S, Song J, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cancer Med 2019;8:543–53; 10. Prochaska MT, Newcomb R, Block G, Park B, Meltzer DO. Association between anemia and fatigue in hospitalized patients: Does the measure of anemia matter? J Hosp Med 2017;12:898–904; 11. Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. Statpearls. Treasure Island (FL)2019

PROTÉGEZ LE FUTUR de votre patient diabétique de type 2

\$	Forxiga®	P.P.	Remb.
	10mg 28 cpr.	44,82 €	100%
	10mg 98 cpr.	138,10 €	100%



Les effets CardioRénaux dans DECLARE¹

D'après les données issues de DECLARE¹, **Forxiga®** a démontré
dans la plus large² population de patients atteints de DT2
avec ou sans maladie CV avérée, une diminution du risque :

- d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)³.
- de progression de la néphropathie (-47%)⁴.

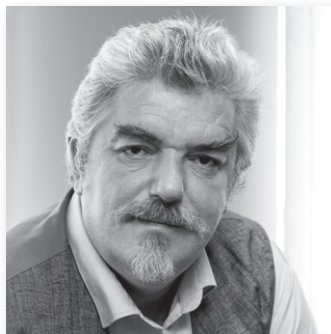


INFORMATIONS ESSENTIELLES - 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient du principe actif glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique, en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance, - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. **4.2. Posologie et mode d'administration:** Posologie: **Diabète de type 2:** La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiques, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0,3 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, avec ou sans repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients". **4.4. Effets indésirables:** Résumés du profil de sécurité: **Diabète de type 2:** Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 323 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent > 1/10, fréquent > 1/100 à < 1/10, peu fréquent > 1/1 000 à < 1/100, rare > 1/10 000 à < 1/1 000, très rare < 1/10 000, et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation:**

RCP et "Effets indésirables". **Populations particulières:** **Insuffisance rénale:** Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Sujets âgés (> 65 ans):** En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0,3 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, avec ou sans repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients". **4.4. Effets indésirables:** Résumés du profil de sécurité: **Diabète de type 2:** Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 323 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent > 1/10, fréquent > 1/100 à < 1/10, peu fréquent > 1/1 000 à < 1/100, rare > 1/10 000 à < 1/1 000, très rare < 1/10 000, et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation:**

Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Très rare** **Classe de systèmes d'organes:** Infections et infestations: **Fréquent*** Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées***, Infection des voies urinaires***, **Peu fréquent**** Infection fongique***, **Très rare:** Fécès néoécrotique du périnée (gangrène de Fournier). **Classe de systèmes d'organes:** Troubles du métabolisme et de la nutrition: **Très fréquent:** Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline). **Peu fréquent**** Déplétion volumique***, **Sol*** Rare: Acidocétose diabétique***. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système nerveux: **Fréquent*** Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes:** Affections gastro-intestinales: **Peu fréquent*** Constipation*, **Sol*** Sècheresse buccale***. **Classe de systèmes d'organes:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent*** Rash, **Très rare:** Angio-œdème. **Classe de systèmes d'organes:** Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent*** Douleur dorsale*. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du rein et des voies urinaires: **Fréquent*** Dysurie, **Polyurie****, **Peu fréquent**** Nycturie*. **Classe de systèmes d'organes:** Affections des organes de reproduction et du sein: **Peu fréquent**** Prurit vulvo vaginal*, **Prurit génital****. **Classe de systèmes d'organes:** Investigations: **Fréquent*** Augmentation de l'hématocrite*, Diminution de la distance rénale de la créatinine pendant le traitement initial*, **Dyslipidémie***, **Peu fréquent**** Elevation de la créatinémie pendant le traitement initial***, Elevation de l'urémie*, Perte de poids*. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'exclut pas l'administration d'un traitement antidépresseur de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées induisent, par exemple, les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et sous substance active (dapagliflozine, N = 9736, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4%) respectivement. Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel. La fréquence était > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: **Etudes cliniques dans le diabète de type 2** Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont ramené avant le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés. 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. **Fécès néoécrotique du périnée (gangrène de Fournier):** Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT, incluant la dapagliflozine (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 1 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. **Hypoglycémie:** La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la metformine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiques ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et insuline (4,6% et 1,7%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glicépide (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 33,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémisant, les effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont rapportées de manière équilibrée entre les groupes de traitement par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 38 (0,7%) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0%) patients traités par placebo. Déplétion volumique: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont rapportées de manière équilibrée entre les groupes de traitement par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volumique étaient équilibrés entre les groupes de traitement: 213 (2,5%) et 207 (2,4%) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9%) et 70 (0,8%) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IC/AARA. Chez les patients présentant un DFG < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volumique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Acidocétose diabétique: Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Infections des voies urinaires: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,3%, voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont ramené avant le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes et les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline ont été plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. L'augmentation de la créatinémie a été généralement transitoire lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduites avec la dapagliflozine, incluant des patients ayant des modifications de la créatinémie, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% et 2,8% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (19,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale

Le jour où j'ai parlé de zone libre à Samuel



«Es-tu en zone libre?»... Tels sont les mots que je me suis entendu prononcer il y a quelques jours en m'entretenant avec votre dessinateur préféré, heureux propriétaire d'une maison dans le sud de la France. Spontanément, sans aucune intention de boutade, j'avais utilisé une terminologie vieille de plus de 75 ans. Et non, Samuel n'était pas en zone libre. Il faut d'ailleurs s'assigner à résidence en rentrant de chez lui, même si sa maison est isolée en pleine nature.

Cet arbitraire, on le connaît depuis plusieurs mois. Et étonnamment, on s'y habitue. Un peu comme ces mesures de port du masque obligatoire dans les espaces publics ouverts et déserts instaurés par de plus en plus de villes. Tout le monde sait que c'est inutile, mais la milice veille. La France de 2020 connaît ainsi, entre zone libre et Ausweis, une période surréaliste. Avec son lot de dénonciations.

Pas seulement la France, d'ailleurs, puisque si l'hexagone a connu le retour de l'Ausweis, la Belgique a instauré l'Ausweis du retour, avec un «passenger locator form» obligatoire pour entrer sur le territoire après plus de 48 heures à l'étranger. Des médecins très sérieux y appellent même de leurs vœux un système conditionnant l'accès aux spectacles ou stades sportifs à la réalisation d'un test PCR. On ignore la couleur de l'insigne pour faciliter le triage.

Pendant ce temps, le Luxembourg continue de faire bonne figure. Les données épidémiologiques sont publiées en toute transparence par le Ministère de la Santé, et l'Etat veille à soutenir au mieux les secteurs impactés par les mesures d'exception. Comme partout, on observe et on attend le débarquement.. d'un vaccin.

Au fait, ce vaccin sera-t-il le premier vaccin obligatoire au Grand-Duché? En Belgique, où seule la vaccination contre la poliomyélite a un caractère obligatoire, un sondage mené par MediQuality a montré que 45% des médecins seraient favorables à l'obligation plutôt qu'à la recommandation.

Dr Eric Mertens



**Letz be healthy à disposition de vos patients,
dans votre salle d'attente?**

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu



Maintenant
remboursé

Rinvoq 15mg – 1*28 CPR P.P.: 1017,20€
 Rinvoq 15mg – 2*49 CPR P.P.: 2831,77€

NOTRE MISSION, RÉMISSION EN PR*!

RINVOQ+MTX a montré une amélioration significative dans le taux de rémission* chez les patients PR, par rapport au placebo+MTX et adalimumab+MTX*** à la semaine 12^{1,2}**

RINVOQ+MTX: 29%

ADALIMUMAB+MTX: 18%

PLACEBO+MTX: 6%

*Le critère d'évaluation principal de l'étude SELECT-Compare est la proportion de patients atteints de PR atteignant une rémission clinique DAS28-CRP < 2,6 pour Rinvoq + MTX versus placebo + MTX à la semaine 12². ** $p \leq 0,001$, comparaison pré-spécifiée, contrôlée par multiplicité pour UPA + MTX vs Placebo + MTX *** valeur p nominale $\leq 0,001$, comparaison non contrôlée par multiplicité pour UPA + MTX vs ADA + MTX. Un total de 1629 patients atteints de PR avec une réponse inadéquate au MTX ont été inclus dans l'étude SELECT-Compare. RINVOQ+MTX (n= 651), placebo+MTX (n=651) adalimumab +MTX (n=327)

DAS28 (CRP): disease activity score with 28-joint count (C-reactive protein); MTX: methotrexate; PR: polyarthrite rhumatoïde

References: 1. RINVOQ February 2020. 2. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Arthritis and Rheumatology. 2019; 71 (11): 1788-1800.

abbvie

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la tolérance. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT** : RINVOQ 15 mg comprimé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération prolongée. Comprimé à libération prolongée violet, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a15 » sur un côté. **Indications thérapeutiques** : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** : La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Interruption du traitement** : Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1. **Tableau Paramètres biologiques et recommandations de surveillance (Paramètres biologiques / Action / Recommandations de surveillance)**: Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)/ Le traitement doit être interrompu si le NAN est < 1 000 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que la NAN repasse au-dessus de cette valeur/ Evaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)/ Le traitement doit être interrompu si le NAL est < 500 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que la NAL repasse au-dessus de cette valeur/ Evaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Hémoglobine (Hb)/ Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur/ Evaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. **Transaminases hépatiques**/ Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée/ Evaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. **Lipides**/ Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie/ 12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Populations particulières**: Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 du RCP). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3 du RCP). **Population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité du RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Tuberculose (TB) active ou infections graves actives** (voir rubrique 4.4 du RCP). **Insuffisance hépatique sévère** (voir rubrique 4.2 du RCP). **Grossesse** (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (13,5%), les nausées (3,5%), une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (2,5%) et la toux (2,2%). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont des infections graves (voir rubrique 4.4 du RCP). **Liste tabulée des effets indésirables** : La liste suivante d'effets indésirables est basée sur les études cliniques d'enregistrement. La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Tableau effets indésirables** : Infections et infestations : Très fréquent : Infections des voies respiratoires supérieures* - Peu fréquent : Pneumonie, Zona, Herpès**, Candidose buccale, Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquent : Neutropénie, Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Hypercholestérolémie - Peu fréquent : Hypertriglycéridémie, Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Toux, Affections gastro-intestinales : Fréquent : Nausées, Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Pyrexie, Investigations : Fréquent : Augmentation de la CPK dans le sang, Augmentation de l'ALAT, Augmentation de l'ASAT, Augmentation du poids. *Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, pharyngo-amygdalite, rhinite, sinusite, angine, infection virale des voies respiratoires supérieures. **L'herpès comprend l'herpès buccal. **Description des effets indésirables sélectionnés** : Infections : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 27,4% par rapport à 20,9% dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par le méthotrexate (MTX), la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 19,5% par rapport à 24,0% dans le groupe MTX. Le taux global d'infections à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 (2 630 patients) était de 93,7 événements pour 100 patient-année. Dans des études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 1,2%, par rapport à 0,6% dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 0,6% par rapport à 0,4% dans le groupe MTX. Le taux global d'infections graves à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 3,8 événements pour 100 patient-année. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le taux d'infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. La fréquence des effets indésirables de type infection pour l'upadacitinib par rapport au placebo était : infections des voies respiratoires supérieures (13,5% par rapport à 9,5%), pneumonie (0,5% par rapport à 0,3%), zona (0,7% par rapport à 0,2%), herpès (0,8% par rapport à 0,5%) et candidose buccale (0,4% par rapport à < 0,1%). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et n'étaient pas graves. **Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)** : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections opportunistes pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,5%, par rapport à 0,3% dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, il n'y a pas eu de cas d'infection opportuniste pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg et 0,2% dans le groupe MTX. Le taux global d'infections opportunistes à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 0,6 événements pour 100 patient-année. **Augmentation des transaminases hépatiques** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) et de l'aspartate transaminase (ASAT) $\geq 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) dans au moins une mesure a été observée chez 2,1% et 1,5% des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,5% et 0,7%, respectivement, des patients traités avec le placebo. La plupart des cas d'augmentations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires. Dans des études contrôlées par MTX, pendant 12/14 semaines, une augmentation d'ALAT et d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN dans au moins une mesure a été observée chez 0,8% et 0,4% des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,9% et 0,9%, respectivement, chez des patients traités avec MTX. La tendance et l'incidence de l'augmentation de l'ALAT/ASAT sont restées stables au cours du temps, y compris dans les études d'extension à long terme. **Augmentations des lipides** : Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Le rapport LDL/HDL n'a pas changé. Des augmentations ont été observées après 2 à 4 semaines de traitement et sont restées stables avec un traitement à long terme. Parmi les patients des études contrôlées dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 12/14 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) : Cholestérol total ≥ 517 mmol/l (200 mg/dl) : 62% par rapport à 31%, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol LDL ≥ 336 mmol/l (130 mg/dl) : 42% par rapport à 19%, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol HDL ≥ 103 mmol/l (40 mg/dl) : 89% par rapport à 61%, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Triglycérides $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) : 25% par rapport à 15%, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. **Créatine phosphokinase** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation des valeurs de CPK a été observée. Des augmentations de CPK $> 5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 1,0% et 0,3% des patients pendant 12/14 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. La plupart des augmentations $> 5 \times$ LSN étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Les valeurs moyennes de CPK ont augmenté après 4 semaines avec une augmentation moyenne de 60 U/l à 12 semaines, puis sont restées stables à des valeurs élevées par la suite, y compris avec un traitement prolongé. **Neutropénie** : Dans les études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 cellules/mm³ dans au moins une mesure est survenue chez 1,1% et < 0,1% des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en réponse à une NAN < 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2 du RCP). Le nombre moyen de neutrophiles a diminué en 4 à 8 semaines. La diminution du nombre de neutrophiles est restée stable à des valeurs inférieures à la valeur initiale au cours du temps, y compris avec un traitement prolongé. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration listé dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005. Sur prescription médicale. **DATE DE RÉVISION DU TEXTE** : 02/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne

Sommaire

9



FLASH

Nouveautés et infos de dernière minute

10



MEETING

Évolution et progrès en transplantation pulmonaire
Interview du Pr Gilbert Massard

14



CONGRESS

23RD International AIDS Conference

23



REGULATORY

Pharmacovigilance: l'affaire de tous

29



PROFESSION

Dr Caroline Jentges et Dr Dany Holper
Passionnées et enthousiastes

34



CHIRURGIE

Da Vinci, le robot qui révolutionne la chirurgie bariatrique et métabolique ?
Interview du Dr Juan Santiago Azagra

38



RECHERCHE

Certificat d'Université en essais cliniques: Le Luxembourg Institute of Health s'associe à l'Université de Liège

42



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

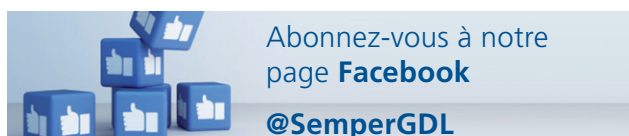
Médecins à vélo

46 **EVASION**

50 **SORTIES**

51 **CONCOURS**

52 **CARTOON**



UN SEUL TERMINAL DE PAIEMENT POUR VOTRE CABINET MÉDICAL

Grâce à sa gamme de terminaux multi-comptes, Worldline/SIX Payment Services permet désormais à plusieurs médecins de partager le même terminal de paiement et de tenir des comptabilités séparées.

Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444 ou commercial.lux@six-payment-services.com.

worldline.com
six-payment-services.com



Déménagement de la Division de la Pharmacie et des Médicaments

En vue du plan de rénovation de la Villa Louvigny, les bureaux de la Division de la Pharmacie et des Médicaments ont rejoint le bâtiment Greenfich à Hamm, qui héberge déjà une partie des services de la Direction de la Santé.

Dès à présent la nouvelle adresse à utiliser est: 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Le courrier envoyé à l'ancienne adresse sera bien

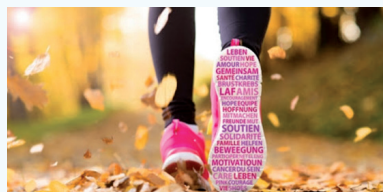
évidemment transmis le temps de permettre les mises à jour. Les numéros de téléphone restent inchangés et sont accessibles via l'annuaire officiel

consultable sur le site [Sante.lu](https://sante.lu) (<https://sante.public.lu/fr/annuaire/index.php>). Les adresses email génériques pour les requêtes spécifiques sont inchangées et sont également renseignées sur le site [Sante.lu](https://sante.lu) (<https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>).

A noter que, pour des raisons de sécurité, la DPM ne peut accepter de visiteurs sans rendez-vous préalable auprès du secrétariat: secretariatdpm@ms.etat.lu. ■

Challenge 30.000 rubans roses, le Broschkriibslaf 2020, en virtuel

Europa Donna Luxembourg asbl. lance le challenge 30.000 rubans roses. Comment y participer: Réalisez une activité physique entre le 15.9 et le 15.10.2020. Faites vos inscriptions à partir du 15 septembre, en communiquant les dons de rubans roses et le type d'activité physique via le site: www.broschkriibslaf.lu.



Bougeons ensemble pour la bonne cause: enfants, adolescents, adultes, familles, seniors.....

Participez individuellement ou en groupe (en respectant les consignes de la situation sanitaire), avec vos collègues de travail, avec vos différents clubs (clubs seniors, club de

marche etc....)

1 ruban rose équivaut à 1€

Choisissez votre sport préféré et envoyez une photo.

Course à pied, walking, vélo, spinning, fitness, yoga, natation, Zumba, pétanque, golfing, jardinage ou prendre les escaliers (si si, ça

«marche» aussi !) ou toute autre activité sportive.

Merci pour votre solidarité en pratiquant vos activités sportives favorites ou faites un don pour soutenir les femmes concernées par le cancer du sein.

CCPL LU09 1111 2127 0581 0000

A lire dans notre prochain numéro



Le 2 juillet s'est tenu en WebEx, en partenariat avec *Semper Luxembourg*, un symposium international réunissant le Pr Laurent GOUYA, Professeur de Génétique et Coordinateur du Centre Français des Porphyries, le Dr Pharm. Patricia BORDE, Chef de Département

de Biologie Médicale au Laboratoire National de Santé, le Dr Stefan RAUH, oncologue au CHEM, et le Dr Sigrig DE WILDE, hématologue au CHL.

Au programme de cette réunion: comment des douleurs abdominales

diffuses peuvent masquer une porphyrie hépatique aigüe. Un diagnostic d'autant plus important qu'il existe aujourd'hui une nouvelle option thérapeutique: l'interférence par l'ARN. Retrouvez le compte-rendu dans notre prochaine édition. ■

Évolution et progrès en transplantation pulmonaire



Depuis septembre 2019, le Pr Gilbert Massard est venu renforcer l'équipe de chirurgie thoracique du Groupe Chirurgical de la Zithaklinik, en complément de son activité de Directeur des Etudes Médicales à l'Université de Luxembourg. Cet ancien chef de service de chirurgie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et chirurgien thoracique de réputation internationale captiva le public présent lors de son exposé sur la transplantation pulmonaire donné le 6 juillet dernier dans l'auditoire de l'hôpital Kirchberg.

Céline Buldgen

La transplantation pulmonaire (TX) est proposée comme traitement de dernier recours aux patients souffrant d'une insuffisance respiratoire avancée et dont l'espérance de vie est inférieure à 18 mois. L'absence d'autre défaillance d'organe ou de maladie chronique sous-jacente, ainsi qu'une forte motivation et une observance thérapeutique du patient sont des conditions requises.

Pr Massard: «Cinquante pour cent des patients qui doivent recourir à la transplantation pulmonaire souffrent d'emphysème. Vingt-cinq pour cent ont une fibrose pulmonaire dont l'évolution reste, rappelons-le, plus négative à court, moyen et long terme

que l'emphysème. Les vingt-cinq pour cent restants sont de jeunes patients atteints de mucoviscidose. Lorsque j'ai commencé en tant que chirurgien thoracique il y a presque 35 ans, les transplantations pulmonaires se pratiquaient chez des enfants âgés entre 8 et 12 ans. Aujourd'hui, l'âge moyen des patients atteints de mucoviscidose qui doivent bénéficier d'une greffe pulmonaire se situe autour de 26 ans. Il faut dire que d'importants progrès ont été réalisés dans leur prise en charge par les pédiatres et les pneumologues en vue d'augmenter l'espérance de vie et ainsi de reculer l'échéance de la transplantation. Avec comme corollaire que l'adolescence met légèrement à mal l'observance thérapeutique.»

Un taux de survie similaire ?

On assiste aujourd'hui à une augmentation importante du nombre de transplantations pulmonaires (unilatérales ou bilatérales) au niveau international. En 2016, le nombre de TX pulmonaires a en effet plus que quadruplé par rapport aux années 90, selon le registre de données de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Il en résulte une diminution de la durée d'attente et une diminution de la mortalité en attente de greffe. Le gain en expérience de gestion de ces patients a permis une amélioration des résultats en terme de survie des patients.

Cependant, une différence de survie à moyen et long terme des patients après TX pulmonaire est rapportée. Il faut en effet tenir compte:

- Du type de transplantation (poumon mono, poumon bi, coeur-poumons). L'Agence de Biomédecine en France signalait depuis de longues années de meilleurs taux de survie des patients ayant bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire. Rappelons que la transplantation mono pulmonaire

«On peut affirmer que la transplantation pulmonaire s'en sort victorieuse. La survie des patients s'améliore, le nombre de transplantations augmente, le temps d'attente diminue et le nombre de décès en liste d'attente diminue également.»

Pr Gilbert Massard

comporte un risque de 10% de cancer du poumon au niveau du poumon malade resté en place. De plus, la présence d'un poumon en mauvais état augmente le risque d'infection opportuniste et diminue la capacité respiratoire du patient.

- De l'indication thérapeutique. Pr Massard: «On voit clairement que les patients atteints de mucoviscidose s'en sortent mieux en terme de survie à moyen et long terme. Ce qui peut paraître paradoxal, compte tenu du contexte polyopathologique. Ces patients doivent en effet faire face à des infections pulmonaires sévères et fréquentes ainsi qu'à une malabsorption intestinale limitant l'efficacité des immunosuppresseurs. À cela s'ajoute aussi le fait que la moitié d'entre eux seront diabétiques à 26 ans au moment de la transplantation et qu'une majorité deviendront diabétiques suite à l'administration d'une dose importante de corticoïdes en post-op immédiat.»

- De la date de l'intervention. «Lors des premières transplantations effectuées dans les années 80-90, la survie à 5 ans était de 30%. Au fil du temps, on notait tout d'abord une augmentation régulière du taux de survie à 5 ans. Cependant aujourd'hui, nous plafonnons à 65-70% de survie à 5 ans. L'une des raisons de ce plafonnement est la suivante: depuis 2007, la France a créé un statut de super urgence qui donne la priorité aux patients les plus graves, hospitalisés en réanimation et placés sous respiration artificielle et/ou ECMO. Il est évident que ces patients comportent un risque plus élevé de décès en période post-opé-

ratoire», commente le Pr Massard.

- Du cadre de la transplantation (standard versus super urgence). Dr Massard précise: «Il faut savoir que 80% des greffes se font dans le cadre «standard». L'évolution de la survie au-delà de 12 mois est identique entre les patients «standards» et ceux en «super urgence». Pour les patients les plus fragiles, la période péri-opératoire reste la plus critique.»
- De l'expérience de l'équipe. Le registre international de l'ISHLT montre que le risque de décès à 1 mois, à 1 an et à 3 ans diminue dans les équipes qui effectuent plus de 35 h de greffes par an.

Problèmes non résolus

Après transplantation pulmonaire, les complications bronchiques restent actuellement à un taux relativement élevé, touchant 15-20% des patients. La bronche est dans un état d'ischémie relative du fait qu'on ne restaure pas la vascularisation des artères bronchiques. Néanmoins, seul 50% des complications bronchiques nécessitent une intervention active, qui le plus souvent se limite à un traitement endoscopique (dilatation plus ou moins stent). L'autre moitié des patients guérissent spontanément, sous simple surveillance attentive. Il est rare que le patient ne doive être réopéré, et la mortalité reste faible (1-2.6%).

La survie des patients à court terme reste limitée par la défaillance primaire du greffon. Les formes légères touchent environ 50% des patients greffés contre 10% pour les formes sévères. Ces dernières requièrent l'installation rapide de l'ECMO avec un

risque majoré de décès pour le patient. La défaillance chronique du greffon, également appelée syndrome de bronchiolite oblitérante, intervient dans la mortalité à long terme des patients transplantés. Elle se caractérise par une détérioration progressive de la fonction respiratoire avec soit une stabilisation en plateau soit une dégradation plus ou moins rapide de la fonction respiratoire pouvant nécessiter à l'extrême une retransplantation pulmonaire (uniquement si faibles comorbidités associées). De récents travaux ont montré un lien entre le PGD grave et la survenue de la bronchiolite oblitérante; tout laisse supposer que le PGD provoque la formation d'anticorps contre les cellules du donneur et mène ainsi vers un rejet dit humoral.

L'administration de fortes doses d'immunosuppresseurs requise après transplantation pulmonaire peut provoquer une insuffisance rénale chronique par toxicité directe. Après 5 ans, 1/4 des patients ont une insuffisance rénale sévère. Après 10 ans, la moitié des patients sont atteints, et certains nécessitent une greffe rénale.

Il importe également de contrôler l'absence de néoplasie liée à l'immunosuppression. Dans le cadre de la transplantation pulmonaire, on observe chez plus de 5% des patients des lymphomes mais également des néoplasmes de la peau et d'autres cancers (colon, sein, endomètre...). «Retenons que 20 à 25% des patients transplantés présenteront des complications néoplasiques après une période de 5 ans. Mais, dans la majorité des cas, ce sont des cancers de la peau qui menacent relativement peu la survie des patients.», précise le Pr Massard.

Types de donneur

Pour la transplantation pulmonaire, il existe deux types de donneurs principaux:

1. Le donneur classique:
 - Patient en état de mort cérébral.

- Absence d'opposition exprimée du vivant.
- Poumons en bon état (gaz du sang, radiologie).
- Conservation en ischémie froide < 6 heures.

2. Le donneur «moderne»: Maastricht 3 (après un arrêt cardiaque contrôlé):

- Lésion cérébrale irréversible sans mort cérébrale.
- Poumons en bon état.
- Arrêt des soins (en accord avec les proches).

«Grâce au donneur «moderne», nous pouvons augmenter le don pulmonaire de 25%. La survie du transplanté reste quant à elle identique au donneur classique.», se réjouit le Pr Massard.

Innovation !

Parmi les techniques innovantes utilisées pour la transplantation pulmonaire, il y a :

- L'oxygénation extra-corporelle (ECMO) qui peut être utilisée en pré-opératoire en tant que «pont vers la transplantation» ou en post opératoire, en cas de PGD grave avec hypoxémie réfractaire.
- La réhabilitation ex-vivo du greffon pulmonaire qui consiste à laisser le poumon ventilé et perfusé pendant plusieurs heures dans un appareil dédié avant d'être transplanté, permettant ainsi de s'assurer de sa bonne qualité fonctionnelle. Cette technique permet aussi d'augmenter la durée de conservation du greffon et de contourner ainsi des soucis de logistique.

Pratiquée depuis plus de 8 ans, la technique de perfusion d'organes ex vivo présente de nombreux avantages:

- Préservation de l'organe dans des conditions physiologiques.
- Monitoring continu avec un diagnostic précoce du dysfonctionnement de l'organe.
- Prolongation de la conservation de l'organe au-delà de 12h00 permettant d'améliorer la logistique de transplantation.

- Amélioration de la fonction immédiate de l'organe avec une diminution des complications immédiates et une amélioration des résultats à long terme.

L'intérêt de la perfusion pulmonaire ex vivo est d'augmenter le nombre de greffons pulmonaires sans accroître le nombre de donneurs. Ses indications:

- Evaluation/optimisation de poumons «marginaux».
- Evaluation Maastricht 3.
- Améliorer la qualité de conservation de poumons «standard».
- Améliorer la logistique de la transplantation en allongeant le temps de conservation.¹

Particulièrement fragile, le poumon résiste mal aux conditions de prélèvement et de conservation. Pour augmenter le nombre de greffons éligibles à la greffe pulmonaire, plusieurs possibilités:

- Optimisation des poumons de donneurs potentiels.
- Perfusion pulmonaire ex vivo (EVLP) pour poumons marginaux.
- Don de poumon après un arrêt cardiaque.
- (Donneur vivant apparenté)¹.

La transplantation en semi-urgence avec EVLP

Selon le Pr Massard, l'extension possible de la conservation des poumons jusqu'à 24 heures ne doit pas être considérée comme une approche plus dangereuse pour le patient. «Les résultats après transplantation de poumons conservés plus de 12 heures montrent un PGD score comparable ainsi qu'une survie (Kaplan-Meier) identique à un temps de conservation des poumons inférieur à 12h00.», affirme-t-il.²

Ses bénéfices:

- Amélioration de la logistique: opération de jour/fin d'après-midi, respect des interventions programmées, ga-

gner du temps pour accès au bloc opératoire.

- Possibilité de crossmatch prospectif.
- Prélèvement à grande distance.

Le triomphe

Il y a 30 ans, nous rêvions tous d'un liquide de conservation universel en transplantation permettant de préserver au mieux la fonctionnalité du coeur, du foie, des reins et des poumons. La réalité 30 ans plus tard est l'existence de dispositifs EVP dédiés spécifiquement à chaque organe.

«On peut affirmer que la transplantation pulmonaire s'en sort victorieuse. La survie des patients s'améliore, le nombre de transplantations augmente, le temps d'attente diminue et le nombre de décès en liste d'attente diminue également. Enfin, de belles perspectives d'avenir sont à prévoir compte tenu de la recherche clinique qui se fait actuellement.», conclut le Pr Massard. ■

Sources:

1. Reeb J et al, Curr Opin Organ Transplant 2015; 20: 498-505
2. Yeung JC et al. Lancet Respir Med 2017; 5:119-24

Historique et pionniers de la transplantation pulmonaire

Le père inconnu (à l'Ouest) des transplantations thoraciques est Vladimir P Demikhov (1916-1998).

Pionnier de l'ère clinique !

James D Hardy (1918-2003)
Jackson, University of Mississippi
First ever attempt June 11, 1963.

Le 1^{er} vrai succès:
transplantation unilatérale
Toronto, 1983 - Fibrose

Le 1^{er} succès:
transplantation bilatérale
Toronto, 1986 - Emphysème

Le 1^{er} succès TX Coeur-Poumon
Bruce Reitz, Norman Shumway,
Stanford, 1981 - HTAP

Porphyrie hépatique aiguë (PHA):

Guidez vos patients vers un diagnostic précis



La PHA constitue une maladie génétique rare qui entraîne l'accumulation d'intermédiaires neurotoxiques - acide aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG) - responsables des manifestations de la maladie.



Vous souvenez-vous de la porphyrie hépatique aiguë? ¹⁻³

DOULEUR ABDOMINALE INTENSE ET DIFFUSE +

1 OU PLUSIEURS DES SYMPTÔMES SUIVANTS

Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE

- Faiblesse ou douleur dans les membres

Système nerveux CENTRAL

- Anxiété
- Dépression
- Insomnies
- Confusion

Système nerveux VÉGÉTATIF

- Nausées
- Vomissements

CUTANÉ†

- Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil

Vous pouvez diagnostiquer la PHA par de simples analyses d'urines



PBG
(porphobilinogène)[‡]



ALA
(delta-aminolévulinic acid)[‡]

[‡]PBG et ALA sont des précurseurs de la porphyrine qui sont naturellement présents dans la voie de la biosynthèse de l'hème dans le foie, mais qui atteignent des niveaux neurotoxiques chez les patients atteints de PHA symptomatique.

Contactez le LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ

Le LNS est là pour vous aider dans la prise en charge.
Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, Chef de département, Département de biologie.
Mail: patricia.borde@lns.etat.lu
Téléphone: 28100592

*La PHA comprend quatre sous-types. La porphyrie aiguë intermittente (PAI) avec 80 % des cas, suivie de la coproporphyrine héréditaire (CH), la Porphyrie variegata (PV) et de la très rare porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ADP).

†Les symptômes cutanés ne surviennent que dans les CH et PV.

© Développé et financé par Alnylam Pharmaceuticals. Tous droits réservés Alnylam Netherlands BV, Amsterdam.

AS1-LUX-00016 Version Juillet 2020



SOMMAIRE

- P 14.** VIH: impact des comorbidités sur la qualité de vie liée à la santé
- P 15.** Quelle thérapie initiale préconiser chez les personnes vivant avec le VIH ?
- P 16.** Prévention biomédicale du VIH: la PrEP est sous-utilisée chez les femmes
- P 18.** Efficacité et sécurité de l'association DTG + 3TC en «real life»
- P 19.** Nouvelles données rassurantes sur les NTDs en cas d'exposition aux ARTs à la conception

VIH: impact des comorbidités sur la qualité de vie liée à la santé

Le caractère chronique de l'infection par le VIH ainsi que le vieillissement des personnes vivant avec la maladie constituent deux facteurs qui contribuent à une augmentation du risque de développer des comorbidités. Ces dernières sont susceptibles d'affecter le bien-être de cette population spécifique.

Caroline Vrancken

Dans ce contexte, des chercheurs ont étudié l'impact des comorbidités sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), dans une cohorte italienne de 564 personnes vivant avec le VIH.

Pour mener leurs investigations, les chercheurs ont mené une étude observationnelle, transversale, dans une cohorte de patients italiens séropositifs (mai 2019 - janvier 2020). Les données démographiques (âge et sexe) ainsi que certaines informations cliniques (facteurs de risque du VIH, comorbidités, nombre de cellules CD4 et charge virale) ont été recueillies. Les patients souffrant de VIH participant à l'étude ont rempli des questionnaires d'auto-évaluation, dans le but d'examiner la QVLS et leur bien-être général à l'aide d'échelles validées.

Parmi les 564 patients séropositifs évalués, 80,7% étaient des hommes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 48,5 ans, et leur suivi médian était de 3 ans. La plupart des personnes vivant avec le VIH ont déclaré avoir une bonne observance (91,8%), avaient atteint une suppression virologique (96,3% avec une charge virale ≤ 37 copies) et avaient un bon statut immunitaire (76,2% avec des CD4 > 500 cellules/mm³). Près de la moitié des patients (47,5%, N = 268) présentait des comorbidités, en particulier une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC; 21,8%) et des maladies cardiovasculaires (25,7%).

Les patients qui avaient atteint une suppression virologique, qui avaient un bon statut immunitaire, une bonne adhérence au régime ART, des symptômes légers à modérés liés au VIH, ont déclaré une QVLS significative-

ment meilleure. A l'inverse, les patients présentant un nombre plus élevé de comorbidités ont fait état d'une qualité de vie significativement moins bonne, particulièrement lorsqu'ils souffraient également de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de troubles neurocognitifs.

La mauvaise adhérence au traitement, les symptômes sévères liés au VIH, la présence d'une co-infection par le VHC ou une déficience neurocognitive étaient des prédicteurs indépendants d'une QVLS moindre (effets sur le score EQ-5D respectivement: -0,10 ($p = 0,031$), 0,48 ($p < 0,001$), -0,08 ($p < 0,001$), -0,17 ($p < 0,001$)).

Les auteurs concluent que ces résultats illustrent l'association entre les comorbidités, l'adhérence au traitement et la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH dans un contexte de vie réelle, soulignant la nécessité d'interventions supplémentaires pour promouvoir le bien-être de cette population vieillissante, l'éradication du VHC et d'un processus décisionnel fondé sur des données probantes du point de vue des décideurs politiques. ■

Référence

Lucrezia Ferrario. HIV and comorbidities: The impact of comorbidities on health-related quality of life in people living with HIV in Italy. IAS 2020 - PED0833



Quelle thérapie initiale préconiser chez les personnes vivant avec le VIH ?

La thérapie antirétrovirale combinée - traditionnellement basée sur l'administration de trois médicaments (3DR) - constitue la norme de soins pour les patients n'ayant jamais été traités pour une infection par le VIH. Actuellement, on assiste à un changement de paradigme en faveur de la bithérapie qui minimise l'exposition cumulative aux antirétroviraux tout en maintenant l'efficacité de la 3DR.

Une précédente méta-analyse en réseau a montré qu'à la semaine 48, la bithérapie dolutégravir + lamivudine (DTG+3TC) avait une efficacité et une sécurité comparables aux 3DR recommandées par les guidelines. L'objectif de la nouvelle analyse était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la combinaison DTG+3TC par rapport aux soins standards par 3DR, à la semaine 96, chez les patients vivant avec le VIH n'ayant jamais été traités auparavant.

Pour mener leurs investigations, les chercheurs ont mis à jour la précé-

dente revue systématique de la littérature. Sur base des données PubMed, Embase et Cochrane, ils ont identifié les essais randomisés contrôlés de phase 3/4 qui ont évalué l'efficacité et/ou la sécurité de DTG+3TC par rapport aux régimes 3DR recommandés chez les adultes ou les adolescents (≥ 13 ans) vivant avec le VIH et n'ayant jamais été traités. Les critères d'évaluation de l'efficacité incluaient la suppression virologique et la variation des CD4 après initiation du traitement par rapport à l'inclusion. Les critères d'évaluation de la sécurité incluaient le taux d'abandon du traitement, les

effets secondaires (ES), les ES liés aux médicaments et les ES graves.

D'un point de vue de l'efficacité, l'analyse a révélé que la suppression virologique obtenue par la combinaison DTG+3TC était supérieure à celle obtenue par le régime DRV/r+TDF/FTC, et comparable à la suppression virologique avec les autres 3DR. La variation moyenne des CD4 sous DTG+3TC étaient statistiquement plus élevée par rapport à l'inclusion, comparativement aux régimes BIC+TAF/FTC, DRV/r+TDF/FTC, EFV+TDF/FTC et RPV+ DF/FTC. La combinaison DTG+3TC était par ailleurs comparable à tous les autres régimes.

Du point de vue de la sécurité, le taux d'abandon du traitement sous DTG+3TC était comparable à celui des autres régimes. Le taux d'ES sous DTG+3TC était significativement inférieur à celui sous EFV+TDF/FTC et comparable à celui sous les autres 3DR. L'incidence des ES liés aux médicaments était significativement plus faible chez les patients sous DTG+3TC comparativement aux patients sous DTG+TAF ou TDF/FTC et EFV+TDF/FTC, et comparable à celle des autres régimes.

L'incidence des ES graves signalés dans le groupe DTG+3TC était significative-ment inférieure à celle des groupes BIC+TAF/FTC, DTG+ABC/3TC, EFV+TDF/FTC et RAL+TDF/FTC, et comparable à celle des autres 3DR.

Les auteurs concluent que la combinaison DTG+3TC offre une alternative de traitement efficace et durable à long terme, avec un bon profil de sécurité, pour les cliniciens traitant les patients vivant avec le VIH n'ayant jamais été traités. ■

Reference

Nickel K. et al., Comparative efficacy and safety of a combination therapy of Dolutegravir and lamivudine vs 3-drug antiretroviral regimens in treatment-naïve HIV-1 infected patients at 96 weeks: a systematic review and network meta-analysis. IAS 2020 – PDB0104

«La combinaison DTG+3TC offre une alternative de traitement efficace et durable à long terme, avec un bon profil de sécurité, pour les cliniciens traitant les patients vivant avec le VIH n'ayant jamais été traités.»

Prévention biomédicale du VIH: la PrEP est sous-utilisée chez les femmes

A l'heure actuelle, nous disposons d'une stratégie efficace pour diminuer le risque d'infection par le VIH: la prophylaxie préexposition (PrEP). Malheureusement, la PrEP reste sous-utilisée. Pourquoi ?



Des recherches antérieures ont montré que l'utilisation de la PrEP par les hommes gays, bisexuels et autres qui ont des relations sexuelles avec des hommes est limitée par la crainte que le partenaire, les membres de la famille ou de la communauté croient qu'ils sont infectés par le VIH. On en sait moins sur les facteurs qui limitent le recours à la PrEP chez les femmes, mais les faits sont explicites: seulement 2% des femmes éligibles à la PrEP aux Etats-Unis l'utilisent de manière effective.

Afin d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une intervention pour promouvoir l'adoption et l'adhésion à la PrEP, un groupe de chercheurs a initié le projet pilote - Just4Us - auprès de 83 femmes.

Des femmes âgées de 18 à 55 ans ont été recrutées sur des sites communautaires (traitement de la toxicomanie, refuges...), en ligne et sur base de recommandation des participantes. Elles ont ensuite été randomisées, soit dans un groupe d'intervention Just4U (J4U),

soit dans un groupe contrôle. L'intervention J4U incluait une séance d'information, de motivation, d'acquisition de compétences, de résolution de problèmes et d'orientation, adaptée à chaque personne, d'une durée d'une heure et demie, et d'appels téléphoniques de suivi. Le bras contrôle (C) a reçu des documents sur les faits, les coûts et les fournisseurs de PrEP. Les participantes ont répondu à une enquête à l'inclusion, directement après l'intervention, et après 3 mois (3MFU).

A 3MFU (90% de rétention, n = 75), il y avait une faible différence entre les deux groupes en ce qui concerne la prise de rendez-vous avec un fournisseur de PrEP (J4U: 25/54 (46 %); C: 9/21 (43 %)), ou l'initiation de la PrEP (J4U: 6/54 (11%); C: 2/21 (10 %)). Parmi les femmes qui n'avaient pas encore initié la PrEP à 3MFU (n = 67), il y en avait un peu plus dans le groupe Just4U (21/48; 44 %) qui avait l'intention de commencer le traitement au cours des 3 prochains mois, comparativement au groupe contrôle (7/19; 37%).

L'étude a permis de mettre en évidence certains obstacles à l'adoption de la PrEP, parmi lesquels la crainte des effets secondaires, le sentiment de ne pas être capable d'adhérer à la thérapie; la perception d'un risque faible de contracter le VIH; les obstacles structurels, c'est-à-dire les priorités matérielles concurrentes (par exemple, le logement, le budget, les problèmes de santé immédiats...).

Les auteurs concluent que la plus grande difficulté, dans les deux groupes, était de prendre rendez-vous avec le fournisseur préférentiel et d'initier la PrEP. Les principaux obstacles personnels et structurels ont été identifiés. L'intervention Just4Us s'avère intéressante en tant qu'intervention pour stimuler le recours à la PrEP chez les femmes. Les prochaines étapes consistent à affiner l'intervention sur la base des résultats et à réaliser une étude sur un échantillon plus large et un suivi plus long. ■

Référence

Van Tieu H. et al., Just4Us : A theory-based PrEP uptake intervention study for PrEP-eligible women in two highly affected U.S. cities shows favorable PrEP-use intentions but many barriers along the PrEP cascade. IAS 2020 - OAD0606

«Seulement 2% des femmes éligibles à la PrEP aux Etats-Unis l'utilisent de manière effective.»

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques induisant des associations triples avec des corticostéroïdes, code AIC : R03A08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose mesurée à la sortie de l'embout buccal 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 55 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umécidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (équivalent à 22 microgrammes de vilanterol). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umécidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). Exempt de lactose. Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie Adultes** La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif** : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) **Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas la dose et devra être remplacé par une nouvelle dose. **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer au plus possible sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la gicle d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. c) **Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** **Asthme** Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus. Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). **Aggravation de la BPCO** Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. **Bronchospasme paradoxal** L'administration de furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umécidinium ou de médicaments sympathomimétiques tels que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses ou long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. **Troubles visuels** Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Pathologies associées** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyroïdite, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta-, adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Activité anticholinergique** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. **Pneumonie chez les patients présentant une BPCO** Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie. Chez certains patients, les agonistes bêta-, adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie qui peut être faticative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. **Hyperglycémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-, adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. **Excipients** Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFI). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umécidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116853, IM-PACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/100$), fréquent ($\geq 1/1000$), peu fréquent ($\geq 1/10000$), rare ($\geq 1/100000$), très rare ($< 1/100000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** : Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires ; Fréquent, Infection virale des voies respiratoires : Peu fréquent • **Troubles du système nerveux** : Céphalée ; Fréquent • **Troubles oculaires** : Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi ») ; Indéterminée • **Troubles cardiaques** : tachycardie supraventriculaire, tachycardie, Fibrillation auriculaire : Peu fréquent • **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Toux, Douleur oropharyngée : Fréquent, Dysphonie : Peu fréquent • **Troubles gastro-intestinaux** : Constipation : Fréquent, Sécheresse buccale : Peu fréquent • **Troubles musculo-squelettiques et systémiques** : Arthralgie, Douleur dorsale : Fréquent, Fractures : Peu fréquent **Description des effets indésirables sélectionnés** **Pneumonie** Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budesonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budesonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budesonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FV70) 100/25 des études cliniques réalisées avec FV70 dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta ($n = 4151$), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol ($n = 4134$) et 5 % (97 sujets) pour l'association umécidinium/vilanterol ($n = 2070$). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umécidinium/vilanterol. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@afmps.be ; **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpu@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.eat.lu, Link pour le formulaire : <http://www.santepublique.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Rivenwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 11/2019 (v04) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **RÉFÉRENCES** : 1. Trelegy Ellipta SmPC. **ABRÉVIATIONS** : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; ICS : corticostéroïde inhalé ; LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action ; LAMA : anticholinergique de longue durée d'action.

	Prix public (TVA incluse)
1 x 30 doses	60,01 €
3 x 30doses	157,20 €



TRELEGY ELLIPTA

Pour vos patients BPCO sous ICS/LABA ou LABA/LAMA qui présentent :

- un risque d'exacerbation
- des signes de dyspnée

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS et d'un LABA ou d'un LABA et un LAMA.¹ Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%)¹

Efficacité et sécurité de l'association DTG + 3TC en «*real life*»

Les résultats d'essais randomisés contrôlés ont montré que l'association entre le dolutégravir (DTG) et la lamivudine (3TC) est un traitement efficace au long cours, avec un bon profil de sécurité, chez les personnes infectées par le VIH, naïves ou ayant déjà bénéficié d'un traitement. Qu'en est-il en pratique clinique ?

Afin de répondre à cette question, une équipe de chercheurs a effectué une revue systématique de la littérature entre janvier 2013 et avril 2020, afin d'identifier les études en «*real life*» relatives au traitement par DTG + 3TC chez les personnes vivant avec le VIH (PLVIH), ayant déjà reçu un traitement et virologiquement supprimées. Ils ont ensuite évalué l'efficacité et la sécurité de l'association DTG + 3TC au travers d'une méta-analyse.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients présentant une suppression virologique (< 50 copies/mL) à la semaine 48 et à la semaine 96. Les critères secondaires d'évaluation incluaient les échecs virologiques et les arrêts de traitement toutes causes confondues à la semaine 48 et à la semaine 96.

Les estimations des résultats ont été calculées à l'aide de modèles à effets fixes et à effets aléatoires.

Au total, 12 études DTG + 3TC (n = 3.039) rapportant des données sur des PLVIH virologiquement supprimées ont été identifiées.

Les études DTG + 3TC chez des PLVIH ayant déjà reçu un traitement ont été utilisées dans la méta-analyse. Une seule étude a été identifiée chez des PLVIH n'ayant jamais été traitées; par conséquent, aucune analyse n'a été réalisée dans la population naïve.



«L'association DTG + 3TC est un régime antirétroviral efficace au long cours, avec un faible taux d'abandon du traitement chez des patients traités en pratique clinique, virologiquement supprimés.»

Résultats

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux du modèle à effets aléatoires qui a été considéré comme le modèle représentatif.

Dans l'analyse en «*snapshot*», le taux de suppression virale sous l'association DTG + 3TC s'élevait à 87,8% (IC à 95%: 83,1 - 91,8) à la semaine 48, et à 85,5% (IC à 95%: 79,4 - 90,7) à la semaine 96.

Dans la population sous traitement, les estimations regroupées de la suppression virale à la semaine 48 et à la semaine 96 étaient respectivement de 98,6% (IC à 95%: 97,7 - 99,3) et 97,5% (IC à 95%: 95,8 - 98,8), chez les patients traités par DTG + 3TC.

Les résultats ont montré que le régime

DTG + 3TC était associé à un faible taux d'échecs virologiques.

A la semaine 48, le taux d'échecs virologiques s'élevait à 1,3% (IC à 95%: 0,6 - 2,1) et, à 2,0% (IC à 95%: 0,9 - 3,5) à la semaine 96. L'apparition d'une résistance associée au traitement n'a été signalée dans aucune étude.

Le taux d'abandon du régime DTG + 3TC a été estimé à 10,4% et à 11,8% respectivement à la semaine 48 et à la semaine 96.

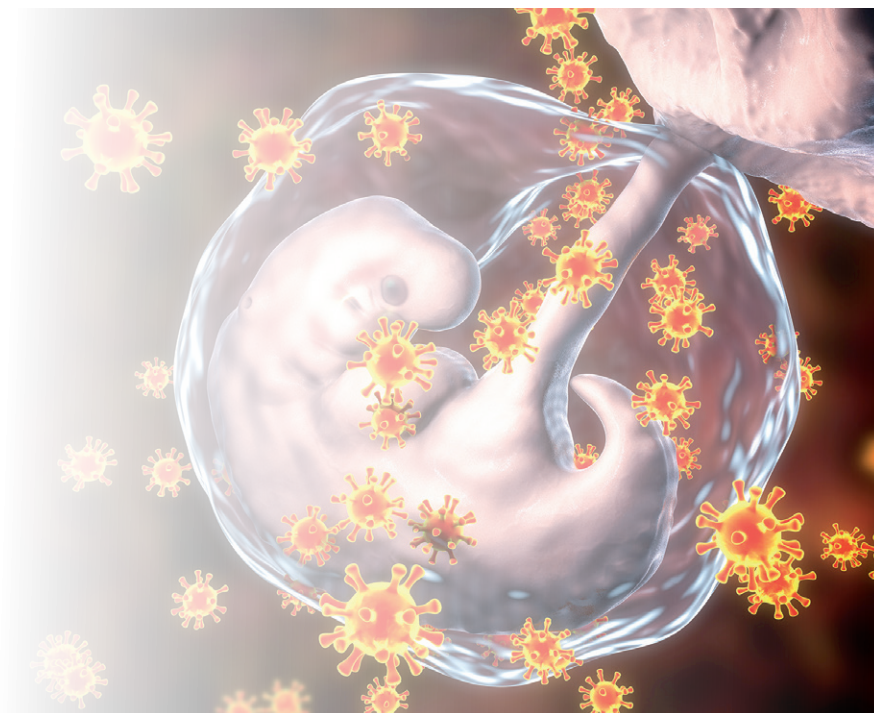
Efficacité

Les auteurs concluent que l'association DTG + 3TC est un régime antirétroviral efficace au long cours, avec un faible taux d'abandon du traitement chez des patients traités en pratique clinique, virologiquement supprimés.

Ces résultats corroborent les résultats d'essais cliniques de phase III et d'une méta-analyse antérieure en «*real world*». D'autres données sont nécessaires pour évaluer la transposition des résultats d'essais cliniques dans la pratique clinique chez les patients n'ayant jamais été traités.. ■

Référence

Punekar Y. et al., Is DTG + 3TC effective and safe in clinical practice ? Evidence from real world data. IAS 2020 - PDB0103



PROFESSION



Passionnées et enthousiastes

Rencontre avec Caroline JENTGES et Dany HOLPER, chantres de la formation continue au sein de l'ALFORMEC.

Nouvelles données rassurantes sur les NTDs en cas d'exposition aux ARTs à la conception

Tsepamo est un essai en cours depuis 2014 au Botswana qui a été conçu, à l'origine, pour évaluer les anomalies du tube neural (NTDs) en cas d'exposition à l'éfavirenz lors de la conception, ainsi que d'autres effets indésirables à la naissance dus à la séropositivité et à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la mère. Le dolutégravir (DTG) a par la suite été inclus dans les analyses comparatives.

Une analyse préliminaire réalisée en mai 2018 a montré une prévalence étonnamment élevée des NTDs chez les nourrissons dont les mères étaient sous DTG au moment de la conception (0,94% (IC à 95%: 0,37-2,4)), soit 4 cas de NTDs pour 426 femmes répertoriées.

Cette prévalence des NTDs était beaucoup plus élevée par rapport aux autres groupes: les femmes sous ARTs autres que le DTG au moment

de la conception (14 cas pour 11.300 femmes, soit 0,12% (IC à 95%: 0,07-0,21)), les femmes sous éfavirenz (EFV) au moment de la conception (3 cas pour 5.787 femmes, soit 0,05% (IC à 95%: 0,02-0,15)), les femmes ayant initié un traitement par DTG pendant la grossesse (aucun cas sur 2.812 femmes, soit 0% (IC à 95%: 0-0,13)) et, enfin, les femmes ne souffrant pas de VIH (61 cas pour 66.057 femmes, soit 0,09 % (IC à 95%: 0,07-0,12)).

...A LIRE EN PAGE 29

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

Mise à jour

Une 1^{ère} mise à jour a été présentée en mars 2019. Entre mai 2018 et mars 2019, un seul évènement de NTD a été observé pour 1.275 expositions additionnelles dans le groupe sous DTG à la conception.

La prévalence des NTDs était estimée à 0,3% (IC à 95%: 0,13-0,69) dans ce groupe.

Ces résultats étaient «*rassurement plus bas, mais toujours significativement plus élevés comparativement aux autres groupes d'exposition. Toutefois, la différence absolue 0,2% était très basse*», a expliqué le Dr Rebecca Zash (Harvard University Center for AIDS Research) au cours de sa présentation, lors de l'IAS 2020.

Lors de la dernière analyse, avec des données supplémentaires obtenues

entre le 1^{er} avril 2019 et le 30 avril 2020, 2 cas de NTDs ont été rapportés pour 1.908 naissances dans le groupe sous DTG au moment de la conception, contre 6 pour 4.569 naissances dans le groupe sous ARTs autres que le DTG au moment de la conception, 5 pour 2.999 naissances dans le groupe sous EFV au moment de la conception, un seul cas dans un groupe de 741 femmes ayant initié une thérapie par DTG pendant la grossesse, et 17 cas ont été répertoriés sur un total de 30.258 naissances chez des femmes ne souffrant pas de HIV.

En date du 30 avril 2020, pour le groupe sous DTG lors de la conception, la prévalence des NTDs (IC à 95%) était passée de 0,3% (0,13-0,69) à 0,19 % (0,09-0,40).

La prévalence dans les autres groupes n'a pas fortement évolué avec le temps.

La différence de prévalence de NTDs entre le groupe exposé au DTG au moment de la conception et les autres groupes a également diminué.

«*Ces différences de prévalence estimées suggèrent qu'on retrouve un cas de NTD supplémentaire/1.000 naissances chez des femmes exposées au DTG au moment de la conception*», a rajouté le Dr Zash.

Le Dr Zash conclut que la prévalence des NTDs chez les enfants nés de femmes sous dolutégravir au moment de la conception pourrait se stabiliser aux alentours de 2 cas pour 1.000 naissances. ■

«*La prévalence des NTDs chez les enfants nés de femmes sous dolutégravir au moment de la conception pourrait se stabiliser aux alentours de 2 cas pour 1.000 naissances.*»

Référence

R. Zash, Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. IAS 2020 – OP : OAXLB0102.

Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

Semper Luxembourg est associé depuis 2013 à Mediquality Luxembourg pour offrir tous les jours une actualité médicale et socio-professionnelle aux médecins et pharmaciens luxembourgeois.

Au sommaire:

- l'actualité médicale luxembourgeoise et internationale
 - la couverture des grands congrès internationaux
 - plus de 40 Topic Centers par pathologie
 - l'agenda des congrès et événements médicaux
- mais aussi des dossiers spéciaux, des modules de e-learning, etc.



Dr Eric Mertens

Rédacteur en Chef
de Semper Luxembourg
& Editorial Director
de Mediquality Benelux

LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide





AXURA® 20 mg 1x par jour

**AXURA®. Vous-même plus longtemps.
Ensemble plus longtemps.**

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4^e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxycyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt/Main.





Pharmacovigilance: l'affaire de tous

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments. Rappel sur son organisation au Luxembourg.

Avant d'autoriser l'utilisation d'un médicament, la preuve de son innocuité et de son efficacité est limitée aux résultats des essais cliniques, pour lesquels les patients sont sélectionnés avec soin et suivis de très près dans des conditions contrôlées. Cela signifie qu'au moment de l'autorisation d'un médicament, il a été testé sur un nombre relativement restreint de patients sélectionnés pour une durée limitée.

Après autorisation, le médicament peut être utilisé chez un grand nombre de patients, pendant une longue pé-

riode et avec d'autres médicaments. Certains effets indésirables rares ou d'apparition tardive ne sont souvent détectés qu'à ce moment-là.

Il est donc essentiel que la sécurité de tous les médicaments soit surveillée tout au long de leur utilisation dans la pratique de soins de santé et de notifier aux Autorités de Santé tout effet indésirable survenant dans des conditions réelles d'utilisation.

L'objectif ultime de la pharmacovigilance est de garantir la protection des patients.

Effet indésirable et effet indésirable grave: définitions

Un **effet indésirable** est une réaction nocive et non voulue à un médicament.

Il peut se produire aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique, ou dans le cadre d'une utilisation non-conforme à l'autorisation de mise sur le marché.

Un **effet indésirable grave** est un effet indésirable qui a nécessité une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, a mis la vie en danger, a entraîné un décès, une invalidité ou incapacité durable ou importante ou une anomalie ou malformation congénitale.

Rôle de la DPM

Le Ministère de la Santé et la Direction de la Santé à Luxembourg disposent d'une responsabilité partagée en matière de Pharmacovigilance, et la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM), rattachée à la Direction de la Santé, est l'Autorité Compétente à Luxembourg en matière de Pharmacovigilance.

La DPM travaille en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, avec lequel elle veille à la sécurité d'emploi et au bon usage des médicaments via:

- Le recueil des notifications des effets indésirables rapportés par les professionnels de santé, les industriels et/ou les patients.
- L'évaluation en continue des données de sécurité recueillies et saisies dans la base de données Européenne de Pharmacovigilance (EudraVigilance).
- La surveillance, l'évaluation et la prévention des risques médicamenteux potentiels ou avérés.
- L'information des professionnels de santé et du grand public.

- La coopération avec les autres états membres Européens, en siégeant notamment au Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Rôle des professionnels de santé

Les professionnels de santé, interlocuteurs directs des patients et assurant leur suivi médical, sont les premiers remparts dans la prise en charge du risque médicamenteux. Leur rôle dans le système national de pharmacovigilance est donc fondamental.

Les médecins, médecins-dentistes, pharmaciens et les sages-femmes déclarent les effets indésirables suspectés à la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM).

Les autres professionnels de la santé et les patients peuvent déclarer les effets indésirables suspectés à la DPM. A cette fin un formulaire de notification des effets indésirables est disponible sur le site sante.lu, mais les effets indésirables suspectés peuvent également être notifiés par tout autre moyen à la direction de la Santé.

Rôle des industriels

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments sont tenus de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance, dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments, dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées.

Ils sont responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché et disposent en permanence d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de la pharmacovigilance doit veiller entre autres au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de la DPM et à la transmission des cas de pharmacovigilance par voie électronique dans la base de données européenne Eudravigilance. ■

Comment signaler un effet indésirable au Luxembourg?

Pour signaler un événement indésirable suspecté d'être lié à un médicament, contacter:

- Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
crpv@chru-nancy.fr
Tél.: +33 3 83 65 60 85 / 87
Fax: +33 3 83 65 61 33

Ou

- La Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé
pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél.: (+352) 247-85592

Le CRPV est en charge notamment de la documentation des cas et de leur saisie dans la base de données de Pharmacovigilance pour transmission à la base Eudravigilance de l'EMA.

La DPM travaille en collaboration étroite avec le CRPV et sera donc informée de tout cas de PV transmis au CRPV.

Télécharger le formulaire de notification d'effet indésirable via la page:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Bon à savoir

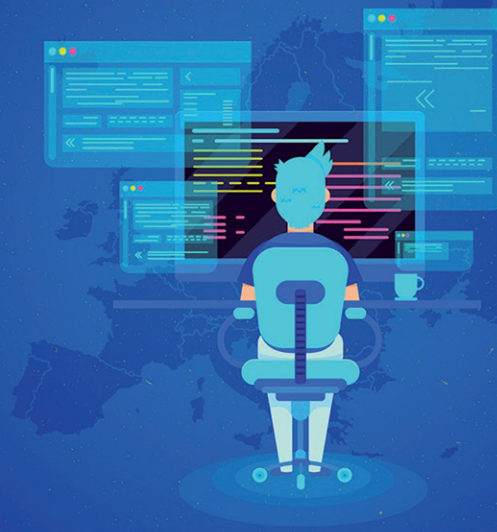
Deux autres adresses email génériques utiles:

- qualitydefects@ms.etat.lu
questions et notifications relatives aux défauts qualité des médicaments
- rapidalert@ms.etat.lu
traitement des défauts de qualité et en cas de médicaments falsifiés ou volés

La liste complète des adresses email génériques utiles de la DPM est accessible via ce lien:

<https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/>

Un peu d'histoire: rôle de l'OMS dans la genèse de la pharmacovigilance



Le Programme OMS de pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968 pour mettre en commun les données existantes sur les effets indésirables liés aux médicaments. Aujourd'hui, la pharmacovigilance s'appuie sur la base de données mondiale Vigibase et, au sein de l'Union Européenne, sur la base de données EudraVigilance.

A ce jour, de nombreux pays dont le Luxembourg participent à ce programme qui est coordonné par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala, en Suède.

Le centre collaborateur se charge d'alimenter la base de données mondiales **Vigibase** sur les réactions indésirables aux médicaments, qui contient actuellement plusieurs millions de notifications d'effets indésirables.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA), quant à elle, coordonne le système de pharmacovigilance de l'Union européenne, et héberge la base de données Européenne de Pharmacovigilance: **EudraVigilance**.

Missions du PRAC et du CHMP

Des représentants de chaque état membre, dont le Luxembourg, siègent au sein du **Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharma-**

covigilance (PRAC), qui évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques.

Le PRAC se réunit une fois par mois et émet des recommandations qui sont examinées par le Comité des médicaments à usage humain (**CHMP**) ou le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (**CMDh**) selon la procédure d'autorisation du médicament évalué.

Ce système européen

- Assure la **surveillance** des médicaments autorisés par la Communauté, et en particulier la surveillance intensive des effets indésirables de ces médicaments dans le cadre d'activités communautaires de pharmacovigilance.
- Permet un **échange** d'information rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance.
- Facilite l'**identification** de problèmes de pharmacovigilance et permet de prendre des mesures coordonnées.
- Permet de mettre en place des **mesures** rapides pour minimiser les risques liés à un médicament ou retirer un médicament présentant un rapport bénéfice/risque négatif dans des conditions d'utilisation normales. ■

Législation

Textes européens

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Règlement (CE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à l'usage humain et l'usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

Textes nationaux

Loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments.

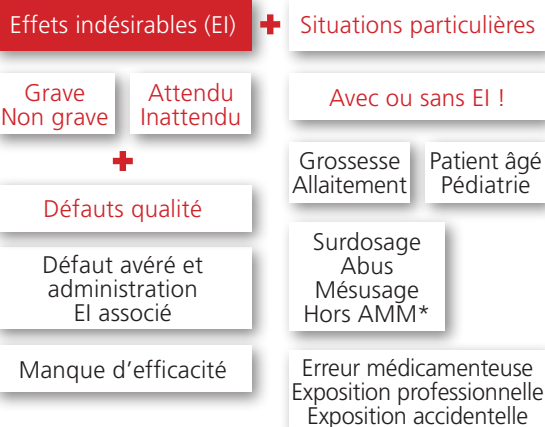
Règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments.

Messages à retenir

Nous reprenons ici quelques diapositives de synthèse très claires présentées par Anne-Cécile Vuillemin, Pharmacien Inspecteur, toxicologue, en charge de la pharmacovigilance au sein de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) de la Direction de la Santé, dans le cadre de formations en matière de pharmacovigilance.



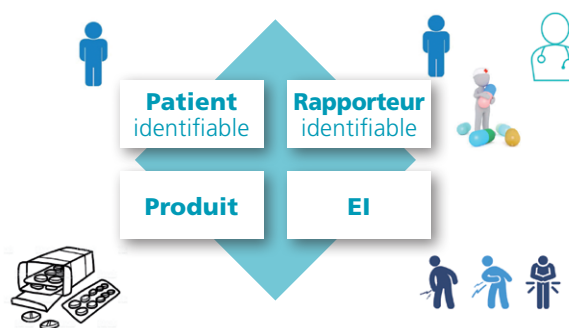
Que déclarer ?



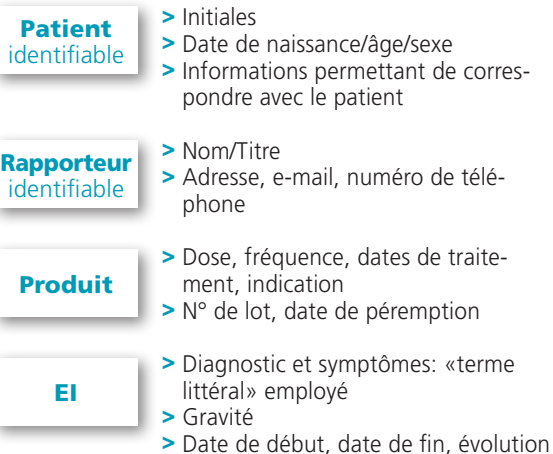
* AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

Eléments clefs d'une notification

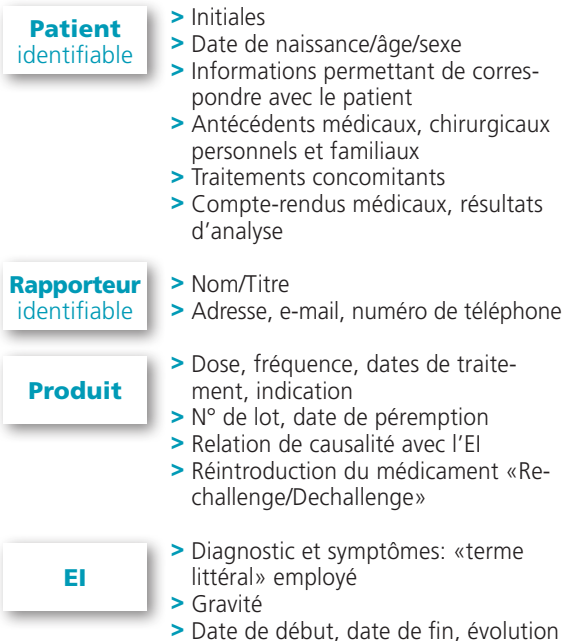
Un cas valide = 4 critères minimum



Informations essentielles à collecter



Informations additionnelles à collecter



NEW

	Prix public	Remboursement
OFEV CAPS.MOL. 100 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%
OFEV CAPS.MOL. 150 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%

OFEV® NEW INDICATION

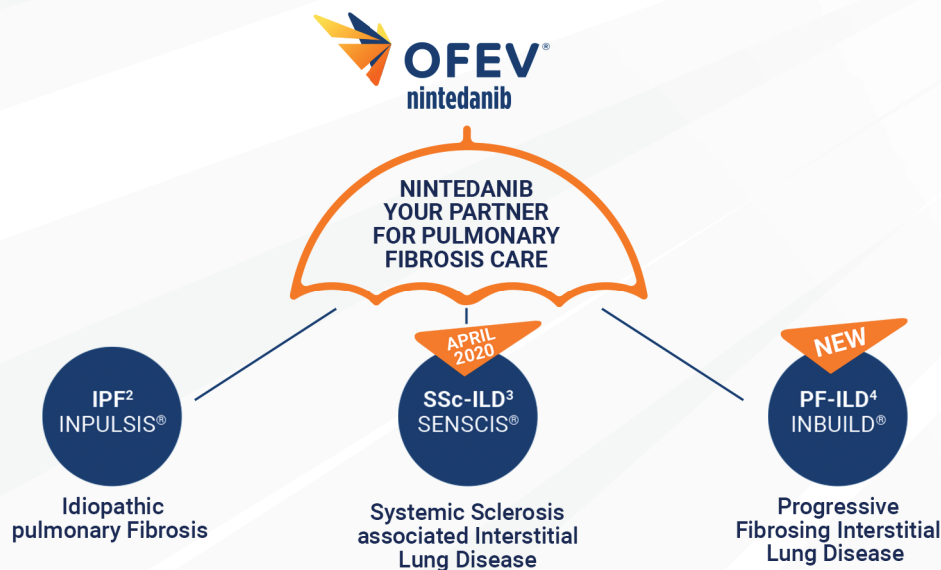
– PF ILD –

OFEV® is the first and only approved treatment for chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype¹

As of now, OFEV® (nintedanib) is indicated for adults patients for:¹

- ▶ The treatment of **Idiopathic Pulmonary Fibrosis** (IPF).
- ▶ The treatment of **chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) with a Progressive phenotype**.
- ▶ The treatment of **Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease** (SSc-ILD).

In addition to IPF, there exists a variety of ILDs, that develop a progressive fibrosing phenotype described as progressive fibrosing ILD⁵⁻⁹



Patients with progressive fibrosing ILDs follow a similar disease course and prognosis to that observed in patients with IPF¹⁰⁻¹¹

Treat NOW

- 50%** 50% of patients hospitalized for an acute exacerbation die during hospitalisation¹²
- 57%** OFEV® significantly reduced the annual rate of decline in FVC by 57% in patients with progressive fibrosing ILDs^{1,4}
- 33%** OFEV® demonstrated 33% reduction of the **risk of first acute exacerbation or death**^{1,4}



NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ofev® 100 mg soft capsules Ofev® 150 mg soft capsules

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Ofev 100 mg soft capsules: one soft capsule contains 100 mg nintedanib (as esilate) Ofev 150 mg soft capsules: one soft capsule contains 150 mg nintedanib (as esilate) **PHARMACEUTICAL FORM** Soft capsule (capsule). Ofev 100 mg soft capsules Ofev 100 mg soft capsules are peach-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and “100”. Ofev 150 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules are brown-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and “150”. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Ofev is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Ofev is also indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. Ofev is indicated in adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated by physicians experienced in the management of diseases for which Ofev is approved. Posology The recommended dose is 150 mg nintedanib twice daily administered approximately 12 hours apart. The 100 mg twice daily dose is only recommended to be used in patients who do not tolerate the 150 mg twice daily dose. If a dose is missed, administration should resume at the next scheduled time at the recommended dose. If a dose is missed the patient should not take an additional dose. The recommended maximum daily dose of 300 mg should not be exceeded. *Dose adjustments* In addition to symptomatic treatment if applicable, the management of adverse reactions to Ofev (see **Undesirable effects**) could include dose reduction and temporary interruption until the specific adverse reaction has resolved to levels that allow continuation of therapy. Ofev treatment may be resumed at the full dose (150 mg twice daily) or a reduced dose (100 mg twice daily). If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, treatment with Ofev should be discontinued. If diarrhoea, nausea and/or vomiting persist despite appropriate supportive care (including anti-emetic therapy), dose reduction or treatment interruption may be required. The treatment may be resumed at a reduced dose (100 mg twice daily) or at the full dose (150 mg twice daily). In case of persisting severe diarrhoea, nausea and/or vomiting despite symptomatic treatment, therapy with Ofev should be discontinued. In case of interruptions due to aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevations > 3x upper limit of normal (ULN), once transaminases have returned to baseline values, treatment with Ofev may be reintroduced at a reduced dose (100 mg twice daily) which subsequently may be increased to the full dose (150 mg twice daily) (see **Undesirable effects**). *Special populations Elderly patients (> 65 years)* No overall differences in safety and efficacy were observed for elderly patients. No *a-priori* dose adjustment is required on the basis of a patient's age. Patients >75 years may be more likely to require dose reduction to manage adverse effects. *Renal impairment* Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (<30 ml/min creatinine clearance). *Hepatic impairment* In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dose of Ofev is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), treatment interruption or discontinuation for management of adverse reactions should be considered. The safety and efficacy of nintedanib have not been investigated in patients with hepatic impairment classified as Child Pugh B and C. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with Ofev is not recommended. *Paediatric population* The safety and efficacy of Ofev in children aged 018 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Ofev is for oral use. The capsules should be taken with food, swallowed whole with water, and should not be chewed or crushed. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy Hypersensitivity to nintedanib, to peanut or soya, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SPC. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Summary of the safety profile** In clinical trials and during the post-marketing experience, the most frequently reported adverse reactions associated with the use of nintedanib included diarrhoea, nausea and vomiting, abdominal pain, decreased appetite, weight decreased and hepatic enzyme increased. For the management of selected adverse reactions see section 4.4. of the SPC. **Tabulated list of adverse reactions** Table 1 provides a summary of the adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency category using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Table 1: Summary of ADRs per frequency category

	Frequency		
System Organ Class	Idiopathic pulmonary	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
preferred term	fibrosis		
Blood and lymphatic system disorders			
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			
Weight decreased	Common	Common	Common
Decreased appetite	Common	Very common	Common
Dehydration	Uncommon	Uncommon	Not known
Cardiac disorders			
Myocardial infarction	Uncommon	Uncommon	Not known
Vascular disorders			
Bleeding	Common	Common	Common
Hypertension	Uncommon	Common	Common
Aneurysms and artery dissections	Not known	Not known	Not known
Gastrointestinal disorder			
Diarrhoea	Very common	Very common	Very common
Nausea	Very common	Very common	Very common
Abdominal pain	Very common	Very common	Very common
Vomiting	Common	Very common	Very common
Pancreatitis	Uncommon	Uncommon	Not known
Colitis	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders			
Drug induced liver injury	Uncommon	Common	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Very common	Very common	Very common

	Frequency		
System Organ Class	Idiopathic pulmonary	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
preferred term	fibrosis		
Alanine aminotransferase (ALT) increased	Common	Very common	Common
Aspartate aminotransferase (AST) increased	Common	Common	Common
Gamma glutamyl transferase (GGT) increased	Common	Common	Common
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Not known
Blood alkaline phosphatase (ALKP) increased	Uncommon	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	Common	Common	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Alopecia	Uncommon	Uncommon	Not known
Renal and urinary disorders			
Renal failure (see section 4.4)	Not known	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders			
Headache	Common	Common	Common

Description of selected adverse reactions *Diarrhoea* In clinical trials, diarrhoea was the most frequent gastro-intestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity. More than two thirds of patients experiencing diarrhoea reported its first onset already during the first three months of treatment. In most patients, the events were managed by anti-diarrhoeal therapy, dose reduction or treatment interruption. An overview of the reported diarrhoea events in the clinical trials is listed in Table 2: **Table 2: Diarrhoea adverse events in clinical trials over 52 weeks**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoea	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Severe diarrhoea	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Diarrhoea leading to Ofev dose reduction	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Diarrhoea leading to Ofev discontinuation	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

Hepatic enzyme increased In the INPULSIS trials, liver enzyme elevations were reported in 13.6% versus 2.6% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the INBUILD trial, liver enzyme elevations were reported in 22.6% versus 5.7% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the SENSCIS trial, liver enzyme elevations were reported in 13.2% versus 3.1% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. Elevations of liver enzymes were reversible and not associated with clinically manifest liver disease. For further information about special populations, recommended measures and dosing adjustments in case of diarrhoea and hepatic enzyme increased, refer additionally to sections 4.4 and 4.2 of the SPC, respectively. *Bleeding* In clinical trials, the frequency of patients who experienced bleeding AEs was slightly higher in patients treated with Ofev or comparable between the treatment arms (Ofev 10.3% versus placebo 7.8% for INPULSIS; Ofev 11.1% versus placebo 12.7% for INBUILD; Ofev 11.1% versus placebo 8.3% for SENSCIS). Non-serious epistaxis was the most frequent bleeding event reported. Serious bleeding events occurred with low frequencies in the 2 treatment groups (Ofev 1.3% versus placebo 1.4% for INPULSIS; Ofev 0.9% versus placebo 1.5% for INBUILD; Ofev 1.4% versus placebo 0.7% for SENSCIS). Post-marketing bleeding events include but are not limited to gastrointestinal, respiratory and central nervous organ systems, with the most frequent being gastrointestinal. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Website: www.afmmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tel.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 **or** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr - Tél : (+)33 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 **GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Medicinal product subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** Ofev 100 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/002 Ofev 150 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/004 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 07/2020

Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Arnaud Fraiteur 15-23, 1050 Brussels

References

1. SmPC OFEV - 2. INPULSIS Richeldi et al, N Engl J Med 2014; 370:2071-2082 - 3. Sencsis Distler et al, N Engl J Med 2019; 380:2518-2528 - 4. Inbuild Flaherty et al, N Engl J Med. 2019; 381(18): 1718-1727. - 5. Kolb M et al, Respir Res 2019; 20: 57- 64. - 6. Cottin V et al, Eur Respir Res 2019; 28: 180100. - 7. Maher et al, Adv Ther 2019; 36: 1518-1531. - 8. Cottin V et al, Respir Res 2019; 20(1): 13. - 9. Wijsenbeek M et al, Curr Med Res Opin 2019; 35(11): 2015-2025 - 10. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1):e000212. - 11. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180076 - 12. Song J et al., Eur Respir J 2011; 37(2): 356-363.

Passionnées et enthousiastes

Nous avons eu le plaisir de rencontrer et d'échanger avec Caroline Jentges médecin généraliste à Luxembourg et Dany Holper médecin généraliste à Steinsel. Elles ont bon nombre de points communs: elles sont toutes deux membres de l'ALFORMEC. De plus, elles sont complètement passionnées par leur métier qui les enthousiasme toujours autant et motivées plus que jamais par la formation continue qu'elles considèrent comme essentielle dans la vie d'un médecin généraliste.



Sandrine Stauner-Facques
Photos Michel Brumat



FICHE D'IDENTITÉ

Prénom: Caroline
Nom: JENTGES
Années d'expérience: 15 ans
Age: 43 ans
Enfants: 3 enfants
Passions: Cuisine, lecture, musique classique (Ecouter et pratiquer - piano et flûte traversière), la formation continue.



rents, qui parlent différentes langues. Ma passion pour mon métier grandit chaque jour.

J'apprécie cet internistique ainsi que psycho-dynamique puzzle du patient. Nous recueillons des données auxquelles s'ajoute l'examen physique direct qui donne une mine d'informations. La richesse d'un bon examen clinique est une des choses que j'essaie d'enseigner en qualité de chargée de cours à l'FSMG (Formation Spécifique en Médecine Générale), où je suis responsable, avec le Dr Marion Pieger, pour la pédiatrie, la gynécologie et l'allergologie. C'est un voyage, une énigme, un puzzle plus ou moins complexe qui est fascinant.

FICHE D'IDENTITÉ

Prénom: Dany
Nom: HOLPER
Années d'expérience: 13 ans
Age: 42 ans
Enfants: 3 enfants
Passions: Randonnée, camping sauvage, cuisine, lecture, musique classique, la formation continue.



Quels sont les éléments les plus motivants de votre métier ?

Caroline: De façon générale j'aime la diversité que m'offre mon métier. Je rencontre des gens différents, des pathologies diverses. En médecine générale on touche à tout et c'est passionnant car je ne suis limitée que dans la quantité de données que j'ai envie de trouver ! A chaque problème rencontré, j'ai la possibilité de creuser, d'aller plus loin.

Dany: J'aime également la diversité de mon métier et le fait qu'au fil du temps, avec notre expérience, nous avons le recul, l'expérience pour bien analyser les cas rencontrés. Nous voyons nos patients franchir différentes étapes de leurs vies et c'est un aspect qui me passionne. Nous développons un certain feeling avec nos patients, nous les voyons s'adapter à leurs problèmes et c'est incroyable. J'apprécie de recevoir des gens qui viennent d'univers et de pays diffé-

Que pensez-vous du dossier de soin partagé ?

Caroline: L'idée me semble très bonne car c'est un concept qui peut apporter beaucoup aux patients. J'espère seulement que nous parviendrons à implémenter cela comme il faut. J'espère que cela se fera de manière intuitive pour les patients, pour les médecins. Il ne faudrait pas que cela représente une grosse charge de travail: cela doit nous faciliter et pas nous compliquer la vie

Dany: J'espère également que le système sera maniable et bien articulé. Il ne faudrait pas que cela soit un dossier empli de pdf empilés.

Où en est-on au Luxembourg avec le médecin référent ? Quel est votre point de vue ?

Caroline et Dany: Je n'ai pas encore beaucoup d'expérience en la matière même si je trouve que c'est une excellente idée. Je n'ai personnellement pas beaucoup de patients dont je suis le médecin référent pour le moment. Certains collègues trouvent que c'est super et sont très convaincus, d'autres disent que c'est très contraignant. Il faut éviter que cela soit trop basé sur l'administratif car notre objectif est de consacrer notre temps à nos patients.

Que pensez-vous de la formation en médecine qui devrait être créée au Luxembourg ?

Caroline et Dany: Une des raisons de la création de la *Medical School* est de former au Luxembourg des médecins afin qu'ils restent au pays. Il est courant que les médecins formés à l'étranger ne reviennent pas. Quand on a été formé et qu'on a vécu 7-8-9 ans à Berlin, Montpellier, on a envie d'y rester. De ce fait, le Luxembourg engage des médecins qui viennent d'autres pays.

Si la formation avait existé au Luxembourg, auriez-vous fait vos études au Luxembourg ?

Caroline: Si nous voulions faire des études universitaires à l'époque, il n'était pas possible de les faire dans notre pays. Donc la question ne se posait pas. Mais partir à l'étranger pour les études est quand même une expérience incroyable et je pense que je reprendrais la même décision.

Dany: Personnellement, j'ai fait ma scolarité aux Pays-Bas donc j'ai fait mes études de médecine là-bas éga-



«Ma passion pour mon métier grandit chaque jour.»

Dany Holper

lement. J'ai seulement fait ma 1^{ère} année de médecine au Luxembourg.

Si je pense à mes enfants, je dirais que le fait de partir loin de sa famille est formateur, c'est une étape importante qui permet de grandir plus vite.

Pensez-vous que le Luxembourg va subir d'ici quelques années une pénurie de médecins généralistes ? L'ALEM (Association Luxembourgeoise des Etudiants en Médecine) avait tiré la sonnette d'alarme parlant d'une crainte de pénurie...

Caroline: L'ALEM parlait déjà de ce risque de pénurie il y a 15 ans, quand je terminais mes études. Actuellement la situation ne s'est guère améliorée. Un exemple: Durant la crise sanitaire liée à la pandémie du COVID-19, les médecins luxembourgeois ont été répartis en 5 cohortes. Ici j'ai été très frappée par le fait que seulement 280 médecins généralistes ont assuré 3 cohortes. En fait la pénurie de généralistes est bien là depuis 15 ans.

Beaucoup de spécialistes gèrent des cas de médecine générale au Luxembourg alors qu'ils ont fait 3 ans d'études supplémentaires pour être spécialistes. C'est réellement une mauvaise gestion des ressources mais si les 280 médecins généralistes devaient tout faire, cela serait ingérable. Le problème est donc plus profond que simplement une question de démographie médicale.

Dany: La réalité est que tous les baby boomers qui travaillaient deux ou trois fois plus que nous, sont en train de partir en retraite. J'ai l'impression qu'à chaque fois qu'un médecin de quartier s'en va, c'est problématique pour nous.

Que pensez-vous de la télémedecine qui s'est fort développée durant le Covid ?

Caroline: Très sincèrement, je n'ai pas apprécié. Je dirais que c'était gérable. Maintenant pour une auscultation pulmonaire ou une palpation abdominale, c'est impossible. La télémedecine a impliqué pour moi, la perte de contact avec mes patients. Rien de tel qu'une consultation traditionnelle ! Quand j'appuie sur un ventre ou la façon dont bouge une articulation: cela m'apprend beaucoup de choses.

«Je serais favorable à une médecine plus informatisée, beaucoup plus soutenue au niveau technologique sur laquelle nous pourrions nous appuyer avec des outils, des techniques que nous devrions intégrer.» *Caroline Jentges*

Il faut ajouter le côté humain/relationnel qui est important avec nos patients et le côté humain/langage non verbal qui sont totalement absents dans le cas des contacts à distance.

Par contre, je serais favorable à une médecine plus informatisée, beaucoup plus soutenue au niveau technologique sur laquelle nous pourrions nous appuyer avec des outils, des techniques que nous devrions intégrer. Là je dis «oui» car cela serait une médecine tout à fait passionnante grâce à laquelle nous irions plus loin dans le soin aux patients.

Pour clore le sujet de la télémedecine: j'ai testé et j'ai détesté !

Dany: Et il y a l'aspect thérapeutique de l'examen clinique qui est important. La télémedecine devrait se limiter à des suspicions de Corona ou à des consultations que nous pouvons bien cadrer, des cas non difficiles. La télémedecine peut être utilisée pour ces cas limités et précis. Sinon, nous passerions à côté de tellement de choses !

Parlez-nous de votre expérience durant le Covid.

Caroline: J'ai commencé à stresser fin février quand nous nous sommes rendu compte de ce qui s'annonçait. J'avais compris qu'on n'y échapperait pas. Nous nous sommes donc préparés, nous avons vécu des choses difficiles (un collègue a contracté le Covid). Puis nous avons fermé le cabinet mais je n'ai jamais autant travaillé de ma vie que durant cette période entre les téléconsultations et le travail dans le centre de soins avancés à Esch. De fin mars à mi-mai, j'ai fait des gardes 2 fois par semaine en plus de mon tra-

vail. La médecine militaire ce n'est pas top non plus...

Heureusement, nous étions une super équipe, nous nous entendions très bien mais nous avons travaillé dans des conditions difficiles avec des instructions strictes. C'était vraiment très dur mais cela m'a permis d'avoir des contacts avec des patients. A partir du 4 mai, quand nous avons pu rouvrir le cabinet et accueillir des patients, ce fut un grand soulagement.

Actuellement nous soufflons un peu avant d'attaquer la deuxième vague !

Dany: Au début nous étions bouleversés. Nous nous sommes appropriés un nouveau langage, de nouvelles connaissances qui changeaient tous les jours. C'était dur à tous les niveaux: la gestion de notre travail, gérer nos enfants, notre quotidien.

Pour moi le Covid-19 est un drame en plusieurs actes et nous ne savons pas combien d'actes suivront. Y aura t-il la grande apothéose avec un vaccin qui sauvera l'humanité ou est-ce que c'est une pièce de théâtre médiocre avec un enchainement d'actes répétitifs et ennuyeux sans finale ?

Le retour au cabinet a fait aussi du bien à notre fonctionnement cérébral car nous avions l'impression de ne plus bien fonctionner. J'avais perdu tous mes diagnostics différentiels. Nous avons fait du traitement symptomatique durant toute cette période.

Pourquoi avez-vous décidé de travailler pour l'ALFORMEC ?

Caroline et Dany: J'avais cette volonté de rester dans le monde un peu académique, la formation. On a



de belles occasions de rencontrer des spécialistes et cela est intéressant personnellement et professionnellement. Cela nous permet de maintenir un bon niveau de connaissances théoriques en adéquation avec l'actualité. Nous avons de nombreux contacts hyper intéressants avec lesquels nous travaillons, échangeons. Grâce au réseau créé, nous ne travaillons pas seules dans notre cabinet. Cela est rassurant et très sympathique.

Quels sont les objectifs de l'ALFORMEC ?

Caroline et Dany: A très court terme, notre objectif est de reprendre nos activités. Tout ce qui avait été prévu entre février et juillet a été reporté en 2021. Nous aimerions reprendre fin septembre. Nous ferons nos 2 formations prévues fin septembre et mi-octobre coûte que coûte, en streaming et en présentiel si possible.

Fin septembre, c'est une formation en collaboration avec l'Université de Louvain sur la rhumatologie et les maladies de systèmes et le 17 oc-

Quelques informations sur l'ALFORMEC

- **Caroline Jentges** est dans le Comité de l'ALFORMEC depuis 15 ans. Après 3-4 ans, elle est devenue secrétaire durant une dizaine d'années. Et cela fait 3 ans qu'elle est Présidente.
- **Dany Holper** est membre du comité depuis 12 ans et occupe le poste de secrétaire depuis 3 ans.

L'ALFORMEC est l'Association Luxembourgeoise pour la Formation Médicale Continue. L'association organise chaque année entre 9 et 10 formations dont 2 grandes journées et le reste ce sont des conférences ou réunions en demi journées. Elle cherche de nouveaux membres actifs pour faire partie d'une super-équipe.

Les membres de l'ALFORMEC sont des médecins généralistes ayant le droit d'exercer au Grand-Duché de Luxembourg. Le conseil d'administration est élu au sein de ses membres sur candidature préalable.

La formation proposée se veut avant tout pratique, orientée vers les soins primaires et la santé publique, tout en essayant d'aborder un maximum de sujets médicaux.

Les activités suivantes sont jugées prioritaires :

- adapter les formations aux besoins professionnels exprimés par les consoeurs et les confrères,
- proposer des conférences basées sur les recommandations de bonne pratique (guidelines) élaborées par le conseil scientifique national et par les institutions

scientifiques et conférences de consensus internationales,

- rechercher une collaboration avec la Direction de la Santé dans le but de promouvoir la santé publique,
- contribuer au bon fonctionnement de l'Institut pour la Formation Médicale Continue dont l'ALFORMEC est membre fondateur,
- promouvoir l'évaluation de ses manifestations en tenant compte des notes attribuées par les participants,
- perfectionner ses relations avec les autres sociétés scientifiques nationales e.a. Société Scientifique Luxembourgeoise de Médecine Générale et la Société des Sciences Médicales avec les buts suivants:
 - faire participer des délégations luxembourgeoises aux conférences internationales (p.ex. WONCA),
 - évaluer l'influence de la formation continue sur la pratique courante,
 - collaborer à la réalisation d'audits professionnels,
 - organiser des conférences intéressant également les confrères spécialistes.
 - développer la collaboration avec les départements de FMC des universités avoisinantes,
 - assurer les activités de l'Alformec par une contribution équilibrée des firmes pharmaceutiques, des autorités publiques et des membres. L'Alformec reste cependant maître du choix de ses sujets, de ses orateurs et de l'organisation générale.

www.alformec.lu

tobre le sujet prévu est la pédiatrie avec le CHL. Ces formations se feront probablement en e-learning: nous nous adapterons en fonction du retour du Covid...

L'ALFORMEC vous demande beaucoup de temps ?

Caroline et Dany: Ce travail est bénévole et nous demande beaucoup d'investissement. Mais nous le faisons car nous sommes motivées et aimons cela. Cependant, cela demande vraiment beaucoup de travail car nous souhaitons faire les choses le mieux possible. Si nous voulons augmenter l'offre de formations et la qualité, si nous voulons diversifier, proposer d'autres choses, il faudrait espérer une professionnalisation au moins

partielle avec une rémunération appropriée car à un moment, le bénévolat ne sera plus possible.

La formation médicale continue n'est pas obligatoire au Luxembourg. Nous considérons qu'il est fantastique de se former en permanence, d'apprendre, d'échanger ! Mais pour l'instant, c'est une chance ou une volonté mais pas une obligation. Tant qu'il n'y aura pas d'obligation, il n'y aura pas forcément l'envie de professionnaliser notre association et notre engagement. Domage !

Que vous apporterait la professionnalisation de l'ALFORMEC ?

Caroline et Dany: Actuellement, nous sommes à même de conser-

ver le même nombre de formations. Mais si nous souhaitions augmenter l'offre, ce serait compliqué. Il faudrait qu'on s'agrandisse. Nous avons une grande organisation avec la charge et la gestion des orateurs, la mise à jour du site Internet, les inscriptions, la trésorerie... Cela représente beaucoup de paramètres à gérer avec en plus le choix des formations. La professionnalisation de l'Alformec serait vraiment fantastique.

Dany: Certains orateurs sont parfaits et d'autres un peu moins au niveau de l'organisation. J'aimerais que certains orateurs soient plus disciplinés et nous rendent les documents en temps et en heure car cela est compliqué pour nous de tout organiser lorsqu'ils ne suivent pas les directives. ■

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. **4. INFORMATIONS CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques:** Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2. Posologie et mode d'administration:** Fasenra doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. **Posologie:** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. **Sujets âgés:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 5 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration:** Fasenra est administré par injection sous-cutanée par un professionnel de la santé. L'injection sera réalisée dans la partie supérieure du bras, dans la cuisse ou dans l'abdomen. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et de manipulation' du RCP). **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de tolérance:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). **Tableau des effets indésirables:** Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$

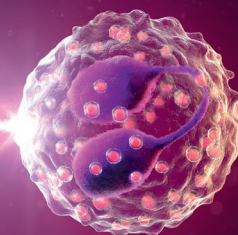
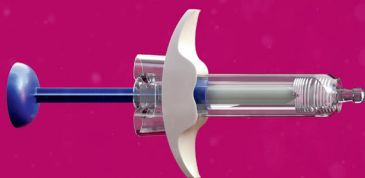
Prix ex-usine Fasenra®:
2384,00 €

NOUVEAU
maintenant
disponible

FOR YOUR UNCONTROLLED SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS¹

POWER TO PREVENT EXACERBATIONS

WITH IMPROVED BREATHING AFTER THE FIRST DOSE²



FASENRA is the only biologic that provides near-complete depletion of blood eosinophils in **24 hours**.^{1,3,4}

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg
POWER FROM THE START

à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Tableau des effets indésirables. Classe de systèmes d'organes - Effet indésirable - Fréquence:** Infections & infestations - Pharyngite* - Fréquent; Affections du système immunitaire - Réactions d'hypersensibilité** - Fréquent; Affections du système nerveux - Céphalées - Fréquent; Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Fièvre, Réaction au site d'injection - Fréquent. *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants: «Pharyngite», «Pharyngite bactérienne», «Pharyngite virale», «Pharyngite à streptocoques». **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants: «Urticaire», «Urticaire papuleuse» et «Éruption cutanée». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. **Description d'un effet indésirable particulier: Réactions au site d'injection:** Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Population pédiatrique:** Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1252/001. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 01/2018.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

REFERENCES: 1. SmPC FASENRA (benralizumab), latest version. - 2. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Lancet. 2016;388(10056):2115-27. - 3. Laviollette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(5):1086-96. - 4. Tan ID, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2016;9:71-81. doi:10.2147/JAA.S78049. eCollection 2016.

AstraZeneca

Da Vinci, le robot qui révolutionne la chirurgie bariatrique et métabolique ?



Le Dr Juan Santiago Azagra est médecin chef du service de Chirurgie Générale, Digestive, Vasculaire et Endocrinienne au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL). Le 2 juin dernier, il présenta un webinaire intitulé «La chirurgie robotique abdominale et des organes solides: vue par un «chirurgien général laparoscopique» en temps de pandémie de Covid-19.»

Céline Buldgen

«Depuis que j'ai commencé à faire de la chirurgie laparoscopique en 1989, j'ai employé une bonne partie de mon temps à optimiser et standardiser les protocoles chirurgicaux par pathologie car c'est la «clé» pour bien faire de la chirurgie mini-invasive. Aujourd'hui, je m'efforce à standardiser autant que possible la chirurgie totalement robotique.», expliqua d'emblée le Dr Azagra.

Depuis le mois de mai 2018, la chirurgie robotique a fait son entrée au CHL. L'acquisition du robot chirurgical Da Vinci Xi de dernière génération s'inscrit dans le cadre d'un projet institutionnel et dans une stratégie d'excellence thérapeutique. Entre mai 2018 et mai 2020, l'équipe de chirurgiens viscéraux du CHL formés au robot Da Vinci Xi a standardisé l'utilisation du robot pour une vingtaine d'indications en chirurgie viscérale. Dr Azagra: «À l'arrivée du robot Da Vinci, il était important pour notre équipe d'être à la hauteur de nos espérances. Dès le départ, nous avons pensé que la meilleure façon

d'optimiser l'achat du robot et d'apporter un réel bénéfice aux patients, c'était de pratiquer un maximum de types d'interventions. En dehors de la chirurgie herniaire et des éventrations, notre équipe a tout essayé avec le succès escompté: la chirurgie colon et du rectum (résection abdomino-périnéale, colectomie droite et gauche, résection antérieure du rectum...), la chirurgie de la tête et du pancréas distal, la chirurgie bariatrique et métabolique, des gastrectomies totales et sub-totales, ainsi que des résections de l'œsophage dans les cancers de ces viscères, mais aussi des hépatectomies, l'ablation des surrénales droite et gauche ou encore l'ablation de la vésicule biliaire. Notre équipe dispose du robot deux fois par semaine. Sur les 180 premiers patients opérés avec le robot en chirurgie viscérale et des organes solides, nous n'avons pas été contraints de «convertir ou transformer» la chirurgie robotique en une autre voie d'accès chirurgical laparoscopique ou en laparotomie dite communément chirurgie «ouverte». Nous



avons déjà publié plusieurs travaux et études scientifiques reconnus internationalement.»

La guerre contre le robot

Cela fait 30 ans que la chirurgie robotique existe. Si un certain scepticisme existe encore à son égard, certains chirurgiens et en particulier les urologues ne pourraient pas se passer du robot pour pratiquer des interventions chirurgicales aussi importantes que des prostatectomies, cystectomies ou des néphrectomies.

Dr Azagra: «Pour le moment, le robot reste à peine au niveau de la 2^e génération sur les 5 générations de robot qui sont déjà en développement plus que conceptuel. Cela signifie que les robots que nous voyons aujourd'hui dans les

«Pour devenir un excellent chirurgien robotique, il convient de pratiquer une intervention chirurgicale au robot au moins une fois par semaine, de sortir de sa zone de confort et d'avoir un haut volume d'activités au risque de jamais être performant avec cet outil»

Dr Santiago Azagra

hôpitaux sont des robots qui répondent uniquement au principe «maître-esclave» mais on sait apprécier rapidement des avantages assez extraordinaires obtenus en chirurgie mini-invasive quand on les compare à l'approche traditionnellement laparoscopique... je cite: meilleure stabilité du champ opératoire, pas de tremblements, excellente vision en 3D, pas de conflits d'équipe et une gestuelle intuitive. Malgré tout cela souvent le seul avantage que les gens retiennent en général de la chirurgie robotique, c'est une meilleure mobilité des instruments...»

En 2019, des chercheurs de l'*American Surgery Association* ont prouvé que les robots chirurgicaux de la 2^e génération sont déjà capables de répéter 86% du geste chirurgical d'une gastrectomie en gouttière opération employée pour traiter l'obésité maladie sans qu'un chirurgien ne soit obligé d'être installé à la console...

Mais les robots chirurgicaux doivent faire face à des défis actuels:

- Etre plus compacts et bon marché...
- Retour de force lors de son emploi perçu par l'opérateur.
- SPA et NOTES en d'autres mots pouvoir l'utiliser par un seul accès ou par les orifices naturels.
- Téléchirurgie.
- Applications de la réalité augmentée.
- Automatisation des tâches chirurgicales.
- Système cyber-physique couplé à des robots.

Quant à la question: «*Laparoscopie ou chirurgie robotique, qui sera le gagnant ?*», Steven D Wexner, MD, PhD, répond que le seul gagnant doit être le patient... et bien entendu c'est la seule réponse acceptable.

Depuis 2014, on observe en effet un certain «acharnement» contre les robots chirurgicaux. Or, il est faux de croire que la chirurgie robotique ne soit uniquement dédiée aux chirurgiens obèses ou «vieux»... comme se laissent dire certains...

Enfin, force est de constater que la chirurgie mini-invasive par laparoscopie, corrélée à un mauvais positionnement du chirurgien pendant l'opération, engendre des atteintes articulaires majeures (cou, poignets, colonne cervicale aux graves conséquences pour les chirurgiens...)¹.

Les débuts...

Les débuts ou l'art de comprendre en quoi le robot pourrait optimiser la chirurgie laparoscopique: «*Il faut apprendre à utiliser l'outil. En l'utilisant souvent, on remarque alors des possibilités nouvelles, pour faire souvent techniquement mieux, plus tard différemment et finalement on s'observe à réaliser une chirurgie ultra-performante. Une fois l'outil «possédé», on tachera de faire une chirurgie totalement robotique, en d'autres mots faire de la Solo Surgery.*», souligne le Dr Azagra.

De la chirurgie laparoscopique à la chirurgie robotique en chirurgie bariatrique et métabolique

En 1994, Wittgrove AC & Clarck GW publiaient dans un rapport préliminaire sur la technique du Bypass gastrique laparoscopique Roux-en-Y (RYGBP) réalisée chez cinq patients². La route du RYGBP était toute tracée, sans aucune aspérité pendant 25 ans. Il faut savoir que à ce jour 70% de la chirurgie bariatrique et métabolique a été pratiquée par des chirurgiens de la génération des baby-boomers et de la génération X. À l'époque, la chirurgie laparoscopique était considérée comme le gold standard. La courbe d'apprentissage était alors estimée entre 80 et 100 procédures.

En mars 2018, une analyse factuelle basée sur 11.684 bypass gastriques réalisés par 29 chirurgiens dans 9 centres d'excellence³ a démontré l'influence claire et substantielle du volume cumulé du chirurgien sur l'amélioration des résultats périopératoires et du temps opératoire. Cette constatation met l'accent sur le rôle du chirurgien individuel dans les résultats périopératoires et sur le fait que la véritable courbe d'apprentissage nécessaire pour maîtriser une intervention chirurgicale complexe telle que le pontage gastrique est plus longue qu'on ne le pensait auparavant. Dans ce cas, elle nécessite environ 500 cas pour atteindre un plateau acceptable aujourd'hui en terme de morbidité pour une chirurgie bénigne.

Le CHL, toujours en quête d'excellence

- Le Centre Hospitalier de Luxembourg est le premier hôpital luxembourgeois, 25^e au sein du BENELUX à être accrédité selon les normes de la Joint Commission International (JCI).
- L'enseignement et la formation de soignants et de médecins de qualité font partie intégrante de sa mission.
- L'hôpital est à la pointe de la recherche: 44 médecins chercheurs, 112 études en cours au CHL, 86 auteurs/co-auteurs de 248 participations à des publications scientifiques (facteur d'impact 5,54), 4859 patients participants à des projets de recherche.

Il faudra attendre le 1^{er} août 2005 avant de voir les premières publications d'études scientifiques sur des by-pass gastriques totalement robotiques⁴.

«Outre le fait que la chirurgie robotique protège les articulations des chirurgiens, elle favorise également le travail en équipe. La chirurgie bariatrique totalement robotisée est complètement compatible avec un tandem chirurgien et infirmière robotique. Ce tandem est toujours accompagné d'un anesthésiste et, de manière optionnelle, d'un chirurgien assistant robotique dans les hôpitaux à vocation d'enseignement.», précisa le Dr Azagra.

Le recours à la chirurgie robotique doit passer par un chemin idéal (pathway)

1. Une sélection des patients.
2. Une expertise adéquate.
3. Une certification chirurgicale intuitive.
4. Une standardisation des pratiques en vue d'exercer d'emblée de la chirurgie totalement robotique.
5. Une technologie adéquate.

2 minutes of EBM

Quelques niveaux de preuves de l'efficacité de la chirurgie robotique récoltés par le Dr Azagra et son équipe:

- *One surgeon Da Vinci Bypass Learning Curve*: Après 20 patients, l'équipe du Dr Azagra avait déjà obtenu la courbe d'apprentissage. Le temps des consoles pour les 20 derniers malades oscillait entre 40 et 90 min. L'enseignement et l'apprentissage se font de manière très simple.
- *Real Robotic Xi Sleeve gastrectomy* (opération totalement robotisée): Le temps de console varie entre 30 et 50 min. rendant cette chirurgie pas plus longue que celle pratiquée par laparoscopie. Aucune morbidité pour les patients n'a été constatée. L'efficacité du matériel (ciseaux monopolaires, bipolaire robotique...) a été clairement démontrée.

Il faut savoir que la majorité des séries ne montrent pas de différences majeures dans la courbe d'apprentissage que du contraire, ni d'augmentation de la mortalité ou de complications... entre la chirurgie robotique et la chirurgie laparoscopique, par contre la précision obtenue en chirurgie robotique est supérieure à celle obtenue par la laparoscopie.

Les résultats de cette étude⁵) ont par ailleurs montré la supériorité du robot chirurgical sur la laparoscopie pour faire un by-pass gastrique.

Dr Azagra: «Même s'il faut investir dans l'achat d'un robot au départ, et en amortir les frais, le robot ne semble pas engendrer de coûts financiers plus importants. Lorsque l'on compare les coûts globaux entre une sleeve gastrectomie laparoscopique et une sleeve gastrectomie robotique, on s'aperçoit en effet que le robot n'est pas plus cher. Il n'est donc pas logique de choisir entre la chirurgie robotique et la chirurgie laparoscopique sur des prétextes financiers inexacts.»

En résumé

La chirurgie robotique en particulier appliquée à la chirurgie bariatrique et métabolique (obésité maladie) possède les avantages suivants:

1. Elle est aussi voire plus sûre que la laparoscopie: réduit la morbidité des patients, temps opératoire court et séjour hospitalier court, réduction des infections des plaies, réduction du taux de hernies pariétales postopératoires.
2. Est aussi efficace que la laparoscopie mais «semble meilleure pour traiter les cas complexes comme les reprises chirurgicales».
3. Est meilleure pour le chirurgien: diminue la courbe d'apprentissage, améliore l'enseignement de la chirurgie auprès des jeunes chirurgiens, apporte un confort appréciable pour le chirurgien

4. Avec le robot: il n'y a aucun effet pivot appelé «Fulcrum effet» propre de la chirurgie bidimensionnelle et très limitante pour certains chirurgiens, permet la chirurgie «solo»: pas de conflits d'équipe, la 3D est excellente en d'autres mots on voit mieux et donc on facilite le geste, la gestuelle est très rapidement intuitive rendant la chirurgie plus simple.

Le Dr Azagra en est convaincu: des séries d'études scientifiques, avec l'absence de chirurgien à la console ne sont pas lointaines.

Enfin, derniers conseils destinés aux chirurgiens débutant la chirurgie robotique: «Chers confrères, n'hésitez pas à instaurer un chemin idéal d'accès qui associe: sélection des patients, accréditation, teamwork et standardisation des procédures avec comme tendance la chirurgie totalement robotique. Par ailleurs, assurez-vous de la formation d'infirmières robotiques en même temps que vous faites votre propre formation en chirurgie robotique. Enfin, négociez avec la direction de votre hôpital pour acheter d'emblée deux consoles qui seront très utiles pour la formation des chirurgiens et la pratique de la chirurgie en binôme.» ■

Sources:

www.comnco.com/la-chirurgie-robotique-et-des-organes-solides-vue-par-un-chirurgien-general-laparoscopiste
www.chl.lu/fr/actualites/la-chirurgie-robotique-fait-son-entree-au-chl

Références:

1. BJS: Surgeons posture and muscle train during laparoscopic and robotic surgery.
2. Laparoscopic gastric by-pass Roux-en-y: preliminary report of five cases *Obes Surg* 1994; 4: 353-7.
3. Mastery in Bariatric Surgery: the Long-term Surgeon Learning Curve of Roux-en-Y Gastric
4. Totally Robotic Roux-en-Y Gastric Bypass, Catherine J. Mohr et al..
5. Robot-assisted versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a propensity score-matched comparative analysis using the 2015-2016.



INUVAIR®

Inuvair® NEXThaler® 100/6 3-pack¹ (conditionnement de 3 inhalateurs)



ASTHME/BPCO

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose mesurée de 10 mg contient: 100 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 81,9 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Excipients à effet notoire: Chaque inhalation contient 9,9 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre pour inhalation. L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche ou blanc cassé. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques : ASTHME :** Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande». Ou, chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte. **BCPO :** Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. **Posologie et mode d'administration :** Voie inhalée. **ASTHME :** Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Inuvair Nexthaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement. La distribution en particules de taille extrafine rend nécessaire un ajustement posologique lorsque les patients remplacent une formulation caractérisée par une distribution de particules de taille non extrafine par Inuvair Nexthaler. Lors de ce remplacement de traitement, la dose journalière totale recommandée de dipropionate de bécétométasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de bécétométasone en particules non extrafines et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Cependant, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients remplaçant Inuvair, solution pour inhalation en flacon pressurisé par Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation. Il existe deux stratégies de traitement: **A. Traitement d'entretien :** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. **B. Traitement d'entretien et des symptômes :** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Traitement d'entretien :** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de crise. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Une à deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour. **B. Traitement d'entretien et des symptômes :** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Inuvair Nexthaler et utilisent aussi Inuvair Nexthaler, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes de l'asthme. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Inuvair en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Inuvair Nexthaler chez les patients avec : - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise, - des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires d'Inuvair Nexthaler pour le traitement des symptômes. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** La dose d'entretien recommandée est une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir). Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. La dose journalière maximale est de 8 inhalations. Il est fortement conseillé aux patients, qui nécessitent une utilisation fréquente des inhalations supplémentaires quotidiennes, de consulter un médecin. Ces patients doivent être resourcés à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inuvair Nexthaler chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 11 ans et moins. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont récapitulées dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être effectuée. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Inuvair Nexthaler est adapté pour un traitement optimal du patient et qu'il n'est changé que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Inuvair Nexthaler, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé. **BCPO : Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Deux inhalations deux fois par jour. Populations particulières: Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Inuvair Nexthaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Mode d'administration :** Nexthaler est un inhalateur actionné par la respiration. Les patients atteints d'asthme modéré et sévère ou une BPCO sont en mesure d'exercer un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de Nexthaler (voir la rubrique 5.1 du RCP). La délivrance de Inuvair Nexthaler est indépendante du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que cette population de patients peut atteindre avec l'inhalateur. L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour le succès du traitement. Il doit être recommandé aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions qui y sont présentées. Pour des raisons pratiques, le prescripteur trouvera ces instructions ci-dessous Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation avec l'inhalateur. Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire. Lorsque le patient a ouvert l'inhalateur, mais n'a pas pratiqué d'inhalation et qu'il a fermé le couvercle, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre situé à l'intérieur de l'inhalateur ; la dose suivante peut être inhalée en toute sécurité. Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4 du RCP). **MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER :** Voir rubrique 4.2 du RCP. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables :** Les tremblements constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler, des tremblements ont été observés uniquement avec le schéma posologique le plus élevé (deux inhalations deux fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause des tremblements. **Expérience chez les patients asthmatiques au cours des études cliniques :** La sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées versus placebo, dans lesquelles 719 patients âgés d'au moins 12 ans, atteints d'un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiqués dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont basées sur les résultats de sécurité d'emploi de deux études cliniques pivots ayant porté sur l'administration de Inuvair Nexthaler aux posologies recommandées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été observé au cours des études cliniques sur Inuvair Nexthaler, mais ils ont été inclus dans le tableau comme potentiel effet indésirable de classes de corticostéroïdes inhalés. Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de bécétométasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences est la suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1.000 et < 1/100), rare (≥ 1/10.000 et < 1/1.000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Rhinopharyngite (Peu fréquent) ; Candidose orale (Peu fréquent) ; Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) (Fréquent) ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hypertiglycémie (Peu fréquent) ; **Effets indésirables psychiatriques :** Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant) (Fréquence inconnue) ; **Effets indésirables du système nerveux :** Tremblement (Fréquent) ; Céphalée (Peu fréquent) ; **Effets indésirables oculaires :** Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP) (Inconnu) ; **Effets indésirables cardiaques :** Tachycardie (Peu fréquent) ; Bradycardie sinusale (Peu fréquent) ; Angine de poitrine (Peu fréquent) ; Ischémie myocardique (Peu fréquent) ; **Effets indésirables respiratoires thoraciques et médiastinaux :** Irritation de la gorge, crise d'asthme (Peu fréquent) ; Dyspnée (Peu fréquent) ; Douleur oropharyngée (Peu fréquent) ; Dysphonie (Peu fréquent) ; Toux (Peu fréquent) ; **Effets indésirables gastro-intestinaux :** Nausée (Peu fréquent) ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fatigue (Peu fréquent) ; Irritabilité (Peu fréquent) ; **Investigations :** Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol libre urinaire (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol sanguin (Peu fréquent) ; Augmentation de la kaliémie (Peu fréquent) ; Augmentation de la glycémie (Peu fréquent) ; Mauvaise progression des ondes à l'électrocardiogramme (Peu fréquent). Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants : tremblement, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc. Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de bécétométasone sont les suivants : rhinopharyngites, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie. Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration par inhalation du dipropionate de bécétométasone sont les infections buccales fongiques et la pneumonie. Des troubles du goût ont occasionnellement été notifiés au cours d'un traitement par les corticostéroïdes inhalés. Veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4 du RCP pour les mesures permettant de minimiser la survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie. Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de bécétométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants: syndrome de Cushing, symptômes cushingoides, freinage surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec des doses thérapeutiques de Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration de 2-agonistes comme le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation/diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et une myalgie. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angioedème) ont également été notées. Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et un essoufflement après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4). Population pédiatrique : Aucune information n'est disponible sur la sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler chez les enfants âgés de 11 ans et moins, et seules des informations limitées ont été recueillies chez les adolescents de 12 à 17 ans. Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menées chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu Inuvair Nexthaler ou la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose d'une ou deux inhalations deux fois par jour ; la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversereactions@afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi SA/ NV, Telecomlaan 9, 1831 Diegem, BELGIQUE. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE432013. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION :** Date de première autorisation: 13/12/2012. Date de dernière renouvellement: 02/05/2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 04/2019.



Certificat d'Université en essais cliniques: Le Luxembourg Institute of Health (LIH) s'associe à l'Université de Liège (ULiège)

Une formation unique en Belgique et au Luxembourg, voici ce que propose ce certificat universitaire en essais cliniques. Les essais cliniques sont essentiels dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Ils doivent être réalisés avec méthodologie et dans le strict respect des exigences légales et éthiques. Face à ce constat, et disposant non seulement d'enseignants belges et luxembourgeois performants dans le domaine des essais cliniques mais aussi d'infrastructures permettant leur réalisation, il était dès lors important de proposer aux professionnels de la santé du Luxembourg et de la Belgique une formation universitaire certifiante en essais cliniques.

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament

ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement déjà connu. L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain. Au Luxembourg, pour débiter, l'essai doit avoir obtenu une autorisation officielle des autorités compétentes (Ministère de la Santé) et un avis favorable du Comité National d'Éthique de Recherche (CNER)¹.

Est-ce si important ?

La pandémie COVID-19 en a révélé toute l'importance. Les essais cliniques sont essentiels dans le développement

de nouvelles approches thérapeutiques. Ils doivent être réalisés dans le strict respect des exigences légales et éthiques ainsi qu'accompagnés d'une méthodologie irréprochable. Les enjeux sont importants tant en termes de santé que d'un point de vue socio-économique. En effet, les soins donnés aux patients sont de plus en plus performants et personnalisés. Les immenses progrès, notamment biotechnologiques, permettent le développement de thérapeutiques extrêmement ciblées. Ces mises au point nécessitent des moyens financiers co-

«L'équipe du CIEC estime innovant et important de proposer un certificat d'université en essais cliniques, d'autant plus que ce type de formation n'existe pas encore au Luxembourg.»

lossaux et donc la collaboration entre les institutions universitaires, garante de la formation des différents acteurs, et les sociétés privées, notamment de l'industrie pharmaceutique. S'il existe donc bien des avantages dans le domaine socio-économique, il en existe également pour le monde de la recherche au Luxembourg. En effet, les essais cliniques contribuent au développement des connaissances scientifiques et de l'innovation. Les chercheurs et centres de recherche luxembourgeois restent ainsi à la pointe des traitements innovants contre des maladies telles que le cancer, le diabète et les affections du système nerveux central, parmi d'autres.

Et pour le Luxembourg?

Ce certificat répond à un besoin de professionnalisation de la recherche clinique au Luxembourg. Il existe une importante demande du milieu professionnel impliqué dans les essais cliniques (professionnels de la santé, chercheurs, universités, secteur biopharmaceutiques) pour une formation officielle. Depuis une dizaine d'années, le nombre d'essais cliniques au Luxembourg ne cesse d'augmenter. Et de ce besoin de formation en recherche

clinique, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) en est particulièrement conscient. En effet, depuis 2008, le CIEC agit en tant que centre national de coordination des activités de recherche clinique au Luxembourg et une des principales missions du CIEC est d'apporter un support logistique et opérationnel aux professionnels de la santé dans la mise en place et la conduite des essais cliniques. Face à ce constat, et disposant non seulement d'enseignants performants dans le domaine des essais cliniques mais aussi d'infrastructures permettant leur réalisation, l'équipe du CIEC estime innovant et important de proposer un certificat d'université en essais cliniques, d'autant plus que ce type de formation n'existe pas encore au Luxembourg.

Quel est l'objectif de ce certificat ?

Familiariser les professionnels de la santé avec la méthodologie et conception ainsi que les procédures complexes de l'implémentation des essais cliniques réalisés pour l'évaluation de nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché. Après avoir

présenté la place essentielle des essais cliniques dans le développement d'un médicament, le certificat aborde les objectifs et les modalités pratiques de réalisation des essais cliniques de phase 1 (sujet sain), de phase 2, de phase 3 et de phase 4 (sujet malade). Il décrit ensuite les règles de bonnes pratiques cliniques (*Good Clinical Practice*), les modalités d'organisation pratique d'un essai clinique et le rôle joué par les différents acteurs.

Il décrit les avantages et désavantages de différents types de protocole et insiste sur les qualités d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle dans les essais cliniques de phase 3. Il rappelle quelques notions statistiques de base pour non seulement concevoir un essai (calcul de puissance) mais aussi interpréter les résultats.

Au terme du certificat, les participants sont sensés savoir «pourquoi, quand, où et comment» réaliser un essai clinique médicamenteux. L'aspect médico-légal y sera abordé également et notamment les procédures administratives nécessaires à la réalisation d'un essai clinique (autorités compétentes, comité d'éthique, protection des données...). Par ailleurs, le participant devra accomplir un stage dans une unité de recherche clinique, hospitalière ou privée, durant lequel il sera impliqué dans la conception ou la réalisation d'un essai clinique. Tous

Les points forts:

- 84 heures d'enseignement par des professionnels du secteur
- 40 heures de stage dans un centre spécialisé dans la mise en place d'essais cliniques
- Visite d'une unité de pharmacologie clinique (Phase 1 à 3), d'une industrie pharmaceutique et d'une biobanque
- Un certificat unique en Belgique et au Luxembourg
- Cours donnés le samedi permettant de poursuivre des activités professionnelles
- www.programmes.uliege.be/cocoon/20202021/formations/bref/MYECLI90.html



En pratique:

Les cours présentiels seront organisés le samedi matin (de 8h30 à 12h45) et débiteront le 19 septembre 2020 jusqu'au 1^{er} juin 2021 dans les auditoriums de la faculté de médecine de ULiège. Les cours oraux seront majoritairement donnés en français et les slides en anglais.

Droit d'inscription: 1500 €

Référent du Certificat au Luxembourg : *Jonathan.Cimino@lih.lu*
Promoteur du Certificat (Belgique): *regis.radermecker@chuliege.be*

les acteurs potentiellement impliqués dans la conception et/ou la réalisation d'essais cliniques devraient pouvoir donc être aptes à suivre ce certificat.

Et concernant la formation proposée ?

Le certificat, composé de 5 unités d'enseignement, aborde différentes thématiques qui amènent progressivement le participant à mieux appréhender la réalisation d'un essai clinique ainsi que son interprétation.

Unité 1: *First meeting class* et rappel de principes élémentaires adaptés à la thématique des essais cliniques: *Cavallier Etienne, Charlier Corinne, Cimino Jonathan, Donneau Anne-Françoise, Gantenbein Manon, Huiart Laetitia, Radermecker Régis, Seutin Vincent.*

Unité 2: Conception d'un essai clinique: *Boinem Benjamin, Drion Pierre, Englebert-Thomas MN, Marini Djang'eing'a Roland, Radermecker Régis.*

Unité 3: Méthodologie des essais cliniques: *Bruyère Olivier, Radermecker Régis.*

Unité 4: Publications et Evidence Based Medicine: *Scheen André.*

Unité 5: Recherche translationnelle, pharmacoépidémiologie, biobanque

«Presque nulle part ailleurs en Europe on ne trouve autant d'études cliniques pour tester des médicaments innovants qu'en Belgique.»

et gestion de données: *Betsou Fay, Cimino Jonathan, Gantenbein Manon, Huiart Laetitia, Vaillant Michel.*

A qui s'adresse ce certificat ?

Cette formation s'adresse aux nombreux acteurs de la recherche clinique, en particulier les Médecins, Pharmaciens, Vétérinaires, Dentistes, Chercheurs et autres métiers d'appui à la recherche clinique. Les autres diplômés universitaires ou de l'enseignement supérieur devront envoyer leur candidature motivée afin de juger de la pertinence de celle-ci (Curriculum Vitae et lettre de motivation). Celle-ci est à adresser au promoteur du certificat: *regis.radermecker@chuliege.be*

Pourquoi un partenariat avec la Belgique et en particulier avec ULiège ?

C'était une évidence. Presque nulle part ailleurs en Europe on ne trouve autant d'études cliniques pour tester des médicaments innovants qu'en Belgique. Avec un nombre de 507 nouvelles demandes pour études cliniques en Belgique, ainsi que près de 1.400 études cliniques en cours en 2018, la Belgique occupait la deuxième position au classement européen du nombre d'études cliniques par habitant.

Voilà pourquoi ULiège avec son expertise, a développé il y a 2 ans ce certificat en essais cliniques unique en Belgique. L'université de Liège est un partenaire prestigieux dans ce domaine et s'entoure de partenaires comme le CHU de Liège qui réalise un nombre impressionnant de projets cliniques et ATC Pharma qui est un centre de phase clinique 1 situé au sein du CHU.

Quelles sont les compétences que le LIH va pouvoir apporter ?

En plus du CIEC, le LIH regroupe d'autres structures essentielles pour la recherche clinique au Luxembourg telles que le Centre de Compétences de la Méthodologie et des Statistiques (CCMS) et la biobanque (IBBL, *Integrated BioBank of Luxembourg*). Toutes ces compétences regroupées (recherche translationnelle, pharmacoépidémiologie, biobanque et gestion de données) vont apporter une plus-value et une complémentarité à l'enseignement initialement donné par ULiège.

De plus, la collaboration avec ULiège est un atout majeur s'inscrivant dans la volonté du LIH de promouvoir des liens internationaux. Par ailleurs, outre les cours universitaires dispensés par ses chercheurs (*Betsou Fay, Cimino Jonathan, Gantenbein Manon, Huiart Laetitia, Vaillant Michel*), le LIH s'engage à, non seulement, accueillir, de manière non exclusive, des stagiaires mais aussi organiser une visite de l'IBBL. Enfin il s'agit d'une belle reconnaissance du travail réalisé et de l'expertise développée depuis une dizaine d'années par le LIH dans le domaine de la recherche clinique. ■

Contact

Dr Jonathan Cimino

Coordinateur de recherche clinique au CIEC

Jonathan.Cimino@lih.lu

Tel: +352 26970-947



Référence:

1. www.sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recherche-biomedicale/procedure-autorisation-essai-etude-experimentation-clinique/index.html

Médecins à vélo



Première bicyclette équipée d'un système de transmission de la force du pédalage par «chaîne», du pédalier vers la roue arrière, créée par H. J. Lawson en 1879. En 1884, John Kemp Starley mit sur le marché le «Rover Safety Bicycle» ou «bicyclette de sûreté», beaucoup moins dangereuse que le Grand-Bi (allemand. Hochrad) à la roue avant démesurément grande. Dans l'Eifel, les médecins de découvrir très tôt les avantages de la bécane: „In der Eifel sind sehr viele Aerzte mit Velozipeden versehen, auf welchen sie die Kranken besuchen, wobei ihnen die saubern, gut makadamasirten Straßen trefflich zu Statten kommen. Selten sah man aber noch so viele Aerzte auf dem Stahlroß als in diesem Winter bei der herrschenden Influenza und dem gelinden Frostwetter“ (Obermosel-Zeitung, 11 mars 1890). Et nos médecins grand-ducaux dans tout cela?

Dr Henri Kugener

Au Luxembourg les médecins se déplaçaient en calèche ou en voiture, certains préférant aller voir leur clientèle à pied, tel le Dr. Jules SCHROEDER de Rédange: „Viele seiner Patienten besuchte er zu Fuß, mochte die Witterung auch noch so ungünstig sein“ (Luxemburger Wort, 3 novembre 1927).

Le vélo trouva ses amateurs – des recensements manquent, bien sûr. Nous sommes donc réduits à épilucher les journaux à la recherche de traces de «vélos médicaux».

Une acquisition convoitée...

„Esch-Alz., 27. Juli. (Fahrradmarder). Ein hiesiger Arzt fuhr per Velo nach der Post. Kurz nachher, nachdem er sein Stahlroß wieder vor seine Wohnung gestellt hatte, mußte er wahrnehmen, daß ein Dieb sich dasselbe angeeignet hatte und damit verduftet war. Die Polizei sucht nach dem Gauner“ (Luxemburger Bürgerzeitung, 27 juillet 1915).

„Echternach, 9. Aug. Fahrraddiebstahl. Dem hiesigen Arzte Viktor Kiesel kam ein Fahrrad, im Werte von 3–400 Fr., das er vor das Café Bauer gestellt hatte, abhanden“ (Escher Tageblatt, 9 août 1920). Victor KIESEL (1877-1937) originaire d'Echternach avait passé plusieurs années à Troisvierges (de 1906 à 1914), avant de regagner sa ville natale - son frère Bernard (1879-1936) tenait la pharmacie du quartier «Grenz» à Esch/Alzette.

„Am Donnerstag Nachmittag ließ der hiesige Arzt Herr Gustav PETRY sein Fahrrad vor seiner Wohnung in der Nieschstraße stehen. Als er nach einer Viertelstunde wiederkehrte, war das Stahlroß verschwunden. Ein Dieb hatte sich desselben bemächtigt und sich damit aus dem Staube gemacht“ (Escher Tageblatt, 4 août 1923). Gustave PETRY (1888-1950) établi à Du-

delange de 1921 à 1937, avant de se faire médecin-conseil des Assurances sociales

„(..) das Fahrrad eines Arztes aus Differdingen, das dieser vor einigen Tagen im Geschäft Pohl-Schmitz gekauft hatte, das ihm jedoch bald nachher gestohlen worden war“ (Luxemburger Wort, 23 avril 1925).

...et dangereuse des fois

En 1894 un médecin anonyme de l'Ösling fit une chute en vélo: „Lielier, 23. Sept. Der Ackerer Zinnen sollte Flachs heimfahren. Dem siebenjährigen Enkel, welcher die Gelegenheit benutzte und mitfuhr, wurde an der Biegung des Weges ein Bein förmlich zerquetscht. Vielen zur Warnung! Dem auf einem Veloziped herbeieilenden Arzte hätte können ein ähnliches,

«Au Luxembourg les médecins se déplaçaient en calèche ou en voiture, certains préférant aller voir leur clientèle à pied.»

ja noch schlimmeres Unglück passieren. Ross und Reiter kamen zu Falle, doch gings mit einigen Kontusionen und dem Schrecken dahin“ (Ardenner Zeitung, 26 septembre 1894) – l'accident resta sans gravité heureusement.

„Düdelingen. 11. Dez. Dieser Tage kam ein hiesiger Arzt per Fahrrad die steile Kirchstrasse herab. In der Nähe des Hauses Roeser-Renoir bog auf einmal ein junger Mann mit seinem Stahlroß in dieselbe Straße und stieß mit dem Arzte zusammen. Beide Radfahrer stürzten zu Boden und kamen mit dem bloßen Schrecken davon. Das Fahrrad des Arztes jedoch wurde bei dem Zusammenstoß derart beschädigt, daß es vollständig gebrauchsunfähig geworden war“ (Obermosel-Zeitung, 11 décembre 1924).

„Düdelingen, 19. Juni. Als Hr. Dr. Engling aus Bettemburg auf seinem Fahrrad Krankenbesuche machte, wurde er in der Deichstrasse von einem anderen Radfahrer angestoßen und zu Fall gebracht. Er erlitt eine Schulterverstauchung“ (Luxemburger Wort, 19 juin 1929). Etabli à Dudelange de 1894 à 1896 Jean ENGLING (1868-1933) déménagea à Bettembourg cette année où il pratiqua jusqu'à sa mort au 18 de la rte de Peppange.

«Le Dr. Colling, comme la plupart des medecins eschois, fait ses visites à pied et à vélo, la sacoche noire de medecin attachée au porte-bagages» (T'Land, 8 septembre 2000). Emile COLLING (1899-1981) pratiquait à Esch de 1925 à 1954 au 25 de la rue du Brill.

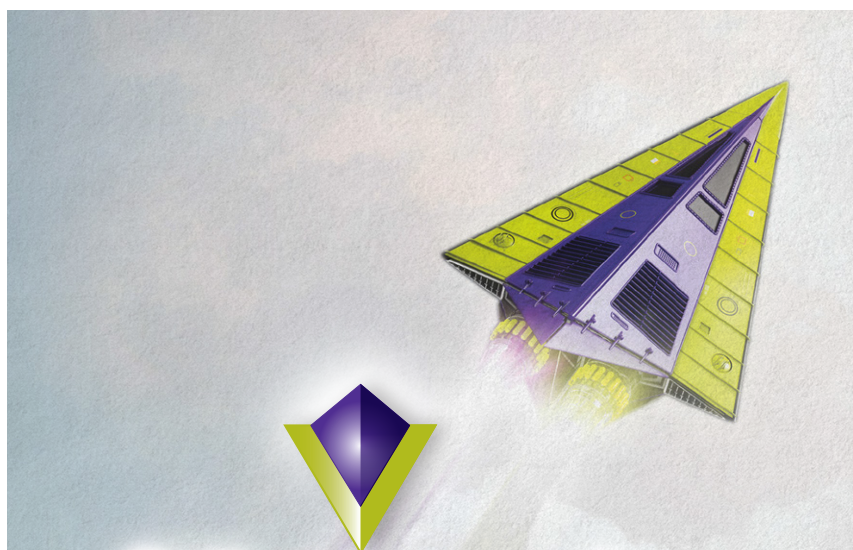
Pierre-Edouard dit J.-Pierre KNAFF (1897-1994), chirurgien et anesthésiste de la Clinique de la Ville d'Esch débuta lui aussi à dos de bécane „Anfänglich auf Drahteselsrücken, später mit dem Privatauto, besuchte er Patienten im gesamten Minettebcken und operierte leichte Fälle ambulant“.



Une femme médecin à vélo

Un regard au-delà du bord de l'assiette: „Die erste Aerztin Europas gestorben. In Zürich verstarb die Aerztin Dr. Mathilde THEYSEN im Alter von 98 Jahren. Sie war die erste Frau in Europa, die die Praxis einer Aerztin ausgeübt hat. In Straßburg geboren [sic] interessierte

sie sich schon früh für die medizinische Wissenschaft, fand aber damals zunächst keinerlei Möglichkeit, ihre Studien durchzuführen. Schließlich wagte es die Leitung der Pariser Sorbonne, diese Frau zu den Vorlesungen und Uebungen zuzulassen, was nicht geringes Aufsehen erregte. Später übte Mathilde Theyssen ihre Praxis in der Schweiz,



Atozet®

(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LU-ATO-00008 • Date of last revision: 04/2020.



in Bern aus, wo sie auch jetzt gestorben ist. Bis in ihr hohes Alter fuhr sie auf dem Fahrrad zu ihren Kranken und bewies als erste, wie segensreich gerade Frauen auf einem Gebiete wirken können, das viele Jahrhunderte lang ausschließlich eine Domäne der Männer war“ (Escher Tageblatt, 21 octobre 1936). Née à Trèves le 7 septembre 1838, Madame Anne-Mathilde THEYSSEN (1838-1936) est morte à Berne en octobre 1936 – la femme journaliste et critique social Adèle Schreiber (1872-1957) lui consacra un article touchant dans le journal luxembourgeois *L'Action féminine* (15 janvier 1937).

Situation pendant la 2^{ème} guerre mondiale

De 1940 à 45 plus d'un médecin cachait sa bagnole dans le fond d'un garage dans la crainte de voir son auto confisquée et pour éviter une ribambelle de démarches administratives. Pour circuler en voiture, il fallait une autorisation: „Differdingen, 17. Juli. Die Besitzer von Kraftfahrzeugen,

«De 1940 à 45 plus d'un médecin cachait sa bagnole dans le fond d'un garage dans la crainte de voir son auto confisquée.»

Lieferwagen, Lastwagen und Privatautos müssen zwecks weiterer Benutzung dieser Kraftfahrzeuge einen diesbezüglichen Antrag bis spätestens Freitag, 19. Juli, vormittags 12 Uhr auf dem Polizeikommissariat stellen“ (Luxemburger Wort, 17 juillet 1940).

Si vous aviez obtenu l'autorisation, il fallait vous procurer l'essence – nouveau formulaire à remplir: „Die deutschen Tankausweiskarten gelten ab 1. Januar 1941 auch in Luxemburg, so dass von diesem Zeitpunkt ab eine völlig einheitliche Regelung besteht“ (Luxemburger Wort, 18 décembre 1940).

„Zuteilung von Betriebsstoff. Die Ausgabe der Benzin- und Dieselmotorkraftstoff-Tankausweiskarten im Kreis Esch erfolgt am Montag, 29. Dezember 1941, in den Städten Esch-Alzig, Differdingen und Düdelingen durch die Bürgermeister, im übrigen Kreisgebiet durch die Amtsbürgermeister. In der Stadt Esch-Alzig erfolgt die Ausgabe durch die Hauptpolizeistelle, Redinger Straße 37, Zimmer 1. Esch-Alzig, den 24. Dezember 1941. Der Landrat, m.d.V.b. Dr. Jung, Oberbürgermeister“ (Luxemburger Wort, 24 décembre 1941).

Plus d'un confrère préférerait se déplacer à vélo malgré le terrain quelque peu accidenté du grand-duché, ne se prêtant pas trop à ce mode de déplacement.

Et maintenant?

Notons qu'en France un médecin de campagne de la région de Dijon conti-

nue à voir ses patients en bécane, balançant son électrocardiographe dans une sacoche. Il explique doctement à ses patients qu'il ne souhaite pas les visiter s'ils habitent trop loin de chez lui et prend de préférence des patients situés plus près, autant pour lui que pour eux.

Un confrère belge, à qui la gendarmerie avait retiré le permis de conduire [sic], continua à voir ses malades à dos de vélo.

À Namur, Françoise LABOUREUR, médecin généraliste, utilise le vélo pour ses visites depuis une quinzaine d'années «ça va beaucoup plus vite!»

A Bruxelles, le docteur KOEN se déplace en bicyclette par conviction. Pour ses visites, il ne fait jamais plus de 10 kilomètres par jour. «J'ai un patient qui habite à Ganshoren mais sinon tous les autres sont situés dans un rayon de 3 à 4 kilomètres du cabinet. C'est facile», note-t-il. Ses patients le connaissent bien et ne s'étonnent pas de le voir arriver sur son vélo pliable. «Au début, ils disaient: vous êtes un vrai médecin? Aujourd'hui ils sont habitués. Même s'il pleut ou s'il fait froid, je roule. J'ai tout l'équipement nécessaire. Mais cela n'arrive pas souvent que je roule sous la pluie», confia-t-il à la presse tout récemment (2020). ■



A Bruxelles, le docteur KOEN se déplace en bicyclette par conviction.

«Un confrère belge, à qui la gendarmerie avait retiré le permis de conduire [sic], continua à voir ses malades à dos de vélo.»

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevenar 13 suspension injectable Vaccin pneumococcique polysaccharide conjugué (13-valent, adsorbé) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient : Polysaccharide pneumococcique sérotype 1²² µg, polysaccharide pneumococcique sérotype 3²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 4²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 5²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 6A²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 6B⁴ µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 7F²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 9V²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 14²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 18C²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 19A²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 19F²² µg, Polysaccharide pneumococcique sérotype 23F²² µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇, adsorbé sur phosphate d'aluminium. 1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice CRM₁₉₇ et 0,125 mg d'aluminium. **FORME PHARMACUTIQUE** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THERAPEUTIQUE** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **Posologie et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** : Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois** : Primovaccination en trois doses. Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination en deux doses** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Prématurés (< 37 semaines de gestation)** : Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). **Nourrissons et enfants non vaccinés âgés > 7 mois** : Nourrissons âgés de 7 à 11 mois Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie, entre l'âge de 12 à 23 mois. Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans** : Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) héritiers** 4, 6A, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*. Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes supplémentaires. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** Une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polysaccharide 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). **Populations particulières** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (appelé) est recommandée 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérieure de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATION** hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES** L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyposensibilité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ont été classés par sous-groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100), <1/100, peu fréquent (≥1/1 000), <1/1 000, rare (≥1/10 000), <1/10 000, très rare (<1/10 000), et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** : La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administrée avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubriques 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersensibilité (ou un sommeil diminué). Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) comparativement avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 % par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre > 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. Effets indésirables au cours des

études cliniques Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 : **Affections du système immunitaire** : Rare : Réaction d'hypersensibilité contre ordène facial, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux** : Peu fréquent : Convulsions (y compris convulsions fébriles) Rare : Episode d'hypotonie-hyposensibilité. **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : Perte d'appétit. Fréquent : Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Eruption. Peu fréquent : Urticaire. En l'absence d'éruption de type urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème ; induration/inflam. ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. **Erythème ou induration/inflam. ou douleur/sensibilité au site de vaccination** de 2,5 cm-7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans) Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/inflam. ou douleur/sensibilité au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent : Erythème, induration/inflam. > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs. **Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables proviennent de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. **Affections hématoïtiques et du système lymphatique** : Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) **Affections du système immunitaire** : Réaction anaphylactique/anaphylactide comprenant le choc ; angioedème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Erythème polymorphe. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffie nasosin. **Informations supplémentaires chez les populations particulières** : Après

chez les grands primovaccinés âgés à 28 semaines de grossesse ou moins (voir rubrique 4.4 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique). Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : **Affections du système nerveux** : Fréquent : Céphalées. **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : Diminution de l'appétit. Fréquent : Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/inflam. ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; Sensibilité au site de vaccination (pour limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre. Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études inclut un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (≥1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Très fréquent : Diminution de l'appétit. **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent : Nausée. **Affections du système immunitaire** : Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant ordène de la face, dyspnée, bronchospasme. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : Eruption. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/inflam. ou site de vaccination ; douleur/sensibilité importante au site de vaccination (pour limitation importante des mouvements du bras) (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. **Troubles musculaires et squelettiques et systémiques** : Très fréquent : Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharide. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTES** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION I, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe MA EEIGS Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉROS** D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/09/590/002 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2020 **MÉTHODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Vaccination maintenant remboursée*

Vous vaccinez contre la grippe? Vaccinez donc aussi contre les pneumocoques.

Pensez à vos patients à risque avec souffrance cardiaque ou pulmonaire chronique, fumeurs, etc...¹



Consultez les recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Convention publiée au Mémorial A. le 03/08/2018. <https://cens.public.lu/fr/actualites/2018/vaccinpneumo.html> 1. Vaccination contre le pneumocoque pour les Populations à risque ou âgées de 65 ans et plus. Conseil supérieur des maladies infectieuses. 2015.

Prevenar 13™
pneumocoquel polysaccharide conjugué vaccin (13-valent, adsorbé)

200669 - Août 2020



sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. **Troubles musculaires et squelettiques et systémiques** : Très fréquent : Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharide. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTES** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION I, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe MA EEIGS Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉROS** D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/09/590/002 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2020 **MÉTHODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>



Besoin de vous évader ?

Le contexte Covid-19 a freiné certains d'entre nous à prendre des vacances. C'est pourtant un besoin fondamental pour nous aérer, nous vider la tête et repartir du bon pied. Mais, il ne faut pas partir dans n'importe quelles conditions. Il est certain qu'il est nécessaire de choisir des voyageurs de qualité et qui prendront toutes les mesures nécessaires pour que votre voyage se déroule dans les meilleures conditions.

Chloé Lenoir

Il ne faut surtout pas perdre cette envie de voyager, de bouger, de découvrir. C'est un des plaisirs de la vie ! Et même si c'est un autre type de voyage pour le moment, cela en vaut tout de même la peine ! Justement... nous avons un criant besoin de dépaysement en automne ou en hiver. Les offres sont toujours aussi variées et nous avons eu envie de vous donner l'idée de partir loin afin de vous faire rêver un peu... Nous parlerons d'un voyage bucolique vers la Laponie, une terre préservée.

Focus sur Voyages Emile Weber

C'est une entreprise familiale qui existe depuis 1875. L'entité est réputée et

met un point d'honneur pour miser sur la qualité et la responsabilité.

La crise a fortement impacté ses activités, car le secteur touristique a été particulièrement touché. L'entreprise a malgré tout retroussé ses manches et fait preuve d'une grande réactivité, flexibilité et une adaptabilité sans précédents.

Les agences ont toujours maintenu le contact avec leurs clients. Leur objectif et leur priorité est de garantir la santé et la sécurité de ces derniers ainsi que de leurs employés.

Dès le début de la crise sanitaire, des mesures d'hygiène strictes et des solutions adéquates ont été adoptées afin d'offrir une sécurité maximale à leurs clients et à leur personnel.

Leurs points forts

Malgré la situation actuelle et certaines restrictions, les conseillers en agence ont pu constater de nombreux retours positifs des clients partis en vacances. Les clients ont fait part de zones touristiques plus calmes, des plages peu fréquentées, avec toujours des services de haute qualité. La situation actuelle a rendu leur expérience de vacances plus qualitative.

Plus que jamais, les clients apprécient l'expertise de leurs consultants en agences de voyages et la sécurité offerte en cas d'annulation ou de report. Il est clair que la réservation auprès d'une agence de voyages locale est une garantie de sécurité et de qualité !



Les tendances du moment

Les équipes de Voyages Emile Weber ont constaté la tendance suivante : les clients partent surtout sur des destinations en Europe. Notamment le Portugal, l'Espagne, l'Italie et la Grèce.

Le Covid a impliqué une augmentation de la demande de maisons de vacances, d'appart-hôtels, camping-cars et de destinations proches.

Voyages Emile Weber s'est adapté et a été en mesure de proposer une offre répondant aux besoins très diversifiés des clients, avec la sécurité en plus.

Safe & clean

- La sécurité et la santé de leurs clients est une priorité, que ce soit dans les agences de voyages ou pendant le voyage. Par exemple, en ce qui concerne les voyages en autocar, ils ont pris toute une série de mesures pour assurer un voyage détendu à bord: réduction de la taille

des groupes, réservation de sièges, désinfection et nettoyage des bus avant et après chaque voyage, port obligatoire de masques à l'embarquement et au débarquement...

- Leur partenaire local, LuxairTours, a également pris de nombreuses mesures «safe&clean».

Un voyage exclusif

Dans le grand nord de la Scandinavie, la Laponie est une splendide région qui se situe à cheval sur la Finlande, la Suède et la Norvège. Partir en Laponie est le rêve de nombreuses personnes; c'est une destination idéale et idyllique pour des séjours hivernaux. C'est un voyage féérique, hors du commun avec un dépaysement plus que total. Forêts enneigées, balades dans une nature vierge. C'est en quelque sorte une terre un peu mystérieuse, glacée et étourdissante. C'est une terre aux ciels nocturnes lumineux et aux poussières d'étoiles incandescentes. Ce voyage sera vraiment une aventure à part entière.





Paysages irréels

La Laponie a la particularité d'offrir des paysages époustouflants. Les panoramas sont incroyables avec une nature presque intacte. Cette nature qui dégage une tranquillité immuable ferait déconnecter n'importe qui. Et c'est exactement ce dont nous avons besoin. Venez profiter de paysages incroyables et surtout de la sérénité indescriptible que dégage cette terre de légendes.

Aurores boréales

La Laponie finlandaise est également réputée en hiver, pour ses aurores boréales. C'est à ce moment de l'année que vous pourrez les admirer et les immortaliser. Ces vagues célestes incroyables ! Qui n'a pas envie de les admirer au moins une fois dans sa vie ? Les aurores sont une aubaine, un miracle que Dame nature propose et nous offre comme un mirage à saisir

«C'est un voyage féérique, hors du commun avec un dépaysement plus que total.»

... dans l'instant. Ces phénomènes naturels semblent pourtant comme des vagues célestes insaisissables. Ce sont des arabesques de couleurs incroyables, des phénomènes féériques évanescents.

Nombreuses activités

De nombreuses activités sont à faire en Laponie. Voici ce que vous pourrez faire :

- Safari en motoneige (environ 2h30)
- Safari husky (environ 3h)
- Safari de rennes (environ 2h)
- Découverte des aurores boréales (environ 3h)
- Randonnée en raquettes (environ 2h)
- Aventure à vélo d'hiver (environ 3h)
- Pêche sous glace (environ 4h)

- Profitez également des bienfaits du sauna, une spécialité locale

Votre hôtel

Passer le réveillon de la Saint Sylvestre à la rencontre de cette Laponie authentique au travers d'un séjour de 4 jours à l'hôtel Riekonlinna ***(*) (Saariselkä).

C'est un hôtel à l'image du pays : paisible. Sa situation est idéale car situé non loin de la ville de Saariselkä. Il permet de randonner à partir de l'hôtel. La plate forme pour admirer les aurores boréales est située à 600 mètres seulement. Cet établissement accueillant est un beau point de chute pour découvrir le grand nord. ■

Un voyage inoubliable: passez le Nouvel An en Laponie

Ce voyage ULT peut être réservé dans toutes les agences de Voyages Emile Weber. Sa particularité est de passer le cap 2020-2021 au cercle polaire arctique, au pays des aurores boréales.

Le prix de 1485 euros/personne en chambre double. Cela comprend la navette, le vol spécial Luxair, 3 nuitées à l'hôtel, le dîner et soirée Saint Sylvestre, les transferts et un guide local.

Les dates: 4 jours du 29.12.2020 au 01.01.2021

ULT - séjour exceptionnel avec vol spécial Luxair.
Informations et réservations dans les agences
Voyages Emile Weber: + 352 40 28 28-1



voyages

emile weber



DENOMINATION DU MEDICAMENT: Voltaren Emulgel Forte 2% gel. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 32,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire: propylène glycol (50mg/g gel), butylhydroxytoluène (0,2mg/g gel). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gel. Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **Indications thérapeutiques:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Traitement local symptomatique en cas de: inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations; formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies. Seulement les adultes (de 18 ans et plus): Traitement local symptomatique en cas de: affections rhumatismales inflammatoires localisées

telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques et de la colonne vertébrale. **Posologie et mode d'administration:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. Enfants et adolescents de moins de 14 ans: Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans. Adolescents de 14 ans et plus: Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. Patients âgés (plus de 65 ans): La dose habituelle peut être utilisée. Mode d'administration: Selon l'étendue de la zone à traiter: 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². Après l'application, se laver les mains à moins que les mains soient la zone à traiter. Durée du traitement: La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire: la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus): la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes n'ont pas améliorés ou s'ils sont détériorés après 1 semaine. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients ou à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). Ne pas appliquer sur une peau endommagée. Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. Effets indésirables: Les effets indésirables comprennent des réactions cutanées transitoires au site d'application. Dans des cas très rares des réactions allergiques peuvent se manifester. Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents

en premier, avec la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$ y compris les cas isolés), fréquence inconnue (ne peut pas être estimé avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Infections et infestations: Très rare: rash pustuleux. Affections du système immunitaire: Très rare: allergie (y compris des urticaires), œdème angioneurotique, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Très rare: asthme. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: Fréquent: rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit; Rare: dermatite bulleuse; Très rare: photosensibilité. Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le

risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu: Affections gastro-intestinales: Fréquence inconnue: douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna. Affections du système nerveux: Fréquence inconnue: céphalées, sensations de vertige. Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité. Affections hépatobiliaires: Fréquence inconnue: élévation des transaminases. Très rare: ictère, hépatite. Affections du rein et des voies urinaires: Très rare: insuffisance rénale et syndrome néphrotique. Affections cardiaques: Fréquence inconnue: œdèmes périphériques et poussées hypertensives. Affections hématologiques et du système lymphatique: De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet). Troubles généraux: Fréquence inconnue: malaises généraux. Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement si elles ne disparaissent pas. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: pour la Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Pour le Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre.

Voltaren Emulgel



Prix public avant remboursement

100 g = 23,31 €

150 g = 30,41 €

Prix après remboursement

100 g = 13,99 €

150 g = 18,25 €

Un AINS TOPIQUE PUISSANT* pour votre patient

12h



Pour une action rapide et efficace contre la douleur articulaire suite à une inflammation

- ▶ 1 seule application toutes les 12h
- ▶ Pour un soulagement ciblé de la douleur
- ▶ Résorption systémique faible

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: BE440422. Mode de délivrance: Médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 06/2013; Date d'approbation: 11/2016.



Expo

Home Expo 2020

Deux événements en un ! Luxexpo The Box organisera le salon HOME EXPO 2020 et accueillera notamment la Semaine nationale du Logement co-organisée par le Ministère du Logement. C'est LE rassemblement de deux événements incontournables au Luxembourg et en Grande-Région. Home & Living et la Semaine Nationale du Logement vous donnent rendez-vous pour la grand-messe autour de l'habitat au Luxembourg.

Allées élargies, concepts de circulation repensés, formation poussée de toutes les équipes, renforcement du personnel, cadences de désinfection augmentées, nouveaux systèmes de filtrations, lissage de la fréquentation etc: c'est un véritable inventaire d'actions fortes qui a convaincu les plus hautes autorités de l'Etat, les chambres professionnelles et les exposants à reconduire le salon qui avait suscité un engouement sans pareille en 2019.

C'est donc un événement exemplaire en termes de sécurité sanitaire, mais aussi encore plus beau qui attendra les visiteurs avec à la clé: des exposants triés sur le volet, un riche programme d'expositions, de conférences

et d'ateliers, des jeux-concours, des conditions et des prix spéciaux. Le public pourra venir s'en persuader.

Du 10 au 18 octobre 2020
chez **Luxexpo The Box** -
www.home-expo.lu

Spectacle

Rencontre avec Sophie Thalmann

Originaire de Bar-le-Duc en Lorraine, Sophie Thalmann est élue Miss Lorraine en 1997 et a été la 68^{ème} Miss France en 1998. Elle entame par la suite une carrière à la télévision auprès de Michel Drucker et intègre notamment l'équipe de Téléfoot sur TF1. Sa passion pour les chevaux la mène à l'animation de certaines chroniques, elle écrit également plusieurs livres. Elle est mariée depuis 2006 au jockey Christophe Soumillon. Un vécu riche qu'elle se propose de partager avec son public lors de cette soirée rencontre privilégiée.

Le public apprécie la promiscuité avec les artistes au Purple Lounge propice aux échanges.

Vendredi 13 novembre 2020
au Purple Lounge du CASINO 2000
de Mondorf-les-Bains - 21h -
Tarif: 15 euros. www.casino2000.lu



Nature

Le Parc Merveilleux

Venez découvrir ou re-découvrir le Parc merveilleux avec ses multiples activités et ses magnifiques pensionnaires. Ce parc est le seul parc animalier au Luxembourg. Depuis l'an passé, le parc présente deux pandas roux adorables, une nouvelle aire de jeux pour les tout petits et de petites surprises que vous devrez découvrir par vous-mêmes.

Pour ceux qui ne sont jamais venus, vous pourrez découvrir presque 200 animaux des cinq continents. Le Grand-duc d'Afrique, des lémuriens, le kéa, des dingos, wallabys, l'émeu... mais encore le loup arctique, le porc-épic indien, l'antilope cervicapre et quelques animaux de la ferme.



Le mini zoo permet de rencontrer des animaux, de les toucher et de les nourrir. Les chèvres naines sont très dociles et adorent le contact avec les enfants. Le parc merveilleux est une jolie sortie toujours appréciée des petits et des grands.

Parc Merveilleux - Route de
Mondorf - L-3260 Bettembourg -
www.parc-merveilleux.lu

Comme une ombre portée

Hélène Veyssier est née et vit à Paris. Elle a enseigné à l'université Paris Denis Diderot (Langues étrangères appliquées) et a publié depuis 2014 des nouvelles dans des revues et recueils, puis son premier roman Jardin d'été (Arléa, 2019).

Un trauma dans l'enfance, une petite fille abusée et la trace en elle indélébile qui l'empêche d'être une femme, d'être tout simplement heureuse. Peut-on survivre sans dommages à de telles violences ? L'oubli est impossible. Comment réparer ? Car c'est bien de réparation qu'il s'agit dans ce court et intense roman d'Hélène Veyssier.

Bien sûr il faudra du temps et il y aura de la souffrance, mais Camille, devenue femme, trouvera le chemin de l'apaisement. Il suffira d'une rencontre, improbable, de l'évidence et

de la force d'un amour, pour que la résilience se fasse.

Il y aura aussi le souvenir apaisant d'un jardin et d'une maison d'enfance, la force maléfique d'un visage sur un tableau découvert par hasard, l'histoire tourmentée d'un peintre héritier du mouvement des Macchiaioli, groupe de jeunes artistes italiens révoltés dans les années 1860 considérés comme les précurseurs des impressionnistes, l'amour d'un frère. Il faudra tout cela pour que Camille trouve enfin le chemin de la réparation. ■

Salon Antonini pour vous servir

Le salon Antonini de Dudelange prend un nouveau départ avec à son bord une nouvelle équipe expérimentée et dynamique. C'est Jérôme qui est aux commandes du salon avec Isabelle à ses côtés. Antonia est également présente, soucieuse de l'équilibre de son salon.

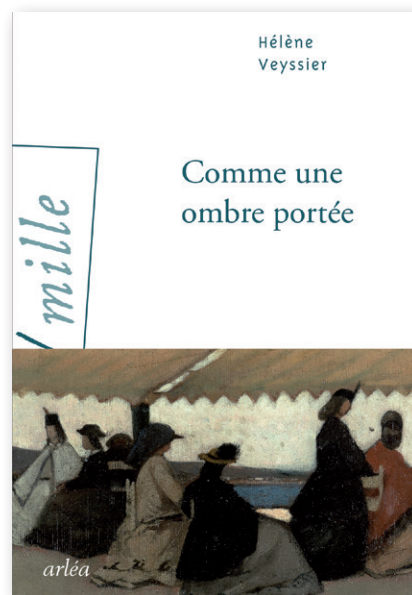


Venez découvrir cet agréable salon de coiffure spacieux et bien équipé. On s'y sent comme à la maison et on vient ici pour les prestations de qualité mais aussi pour passer un moment de détente et de convivialité.

Jérôme est passionné par son métier qu'il exerce depuis 19 ans. CAP et BP

en poche, il a également suivi durant toute sa carrière des formations (Barbier est la dernière en date). Il est apprécié pour son professionnalisme et son perfectionnisme. Sa particularité est d'être très à l'écoute de ses client(e)s mais capable de les aiguiller, de les conseiller au mieux. Son oeil averti fait qu'il analyse rapidement vos demandes, vos envies et sait si cela vous correspondra ou pas. Jérôme vous façonnera une image dans l'objectif de vous magnifier grâce à sa «French Touch».

Isabelle est venue renforcer l'équipe depuis peu. Elle vient du Salon Steffen qui vient de fermer ses portes. C'est une coiffeuse connue à Dudelange, elle est expérimentée et très appréciée de sa clientèle qui lui est fidèle. Elle est avenante, très à l'écoute et professionnelle jusqu'au bout des ongles. Le salon Antonini vous propose tout



AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires de **Comme une ombre portée** d'Hélène Veyssier

Merci aux éditions Arléa

- > 1 bon cadeau femme: coloration/shampooing/ coupe/brushing.
- > 1 bon cadeau homme: rasage traditionnel/shampooing/coupe/coiffage.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu (Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

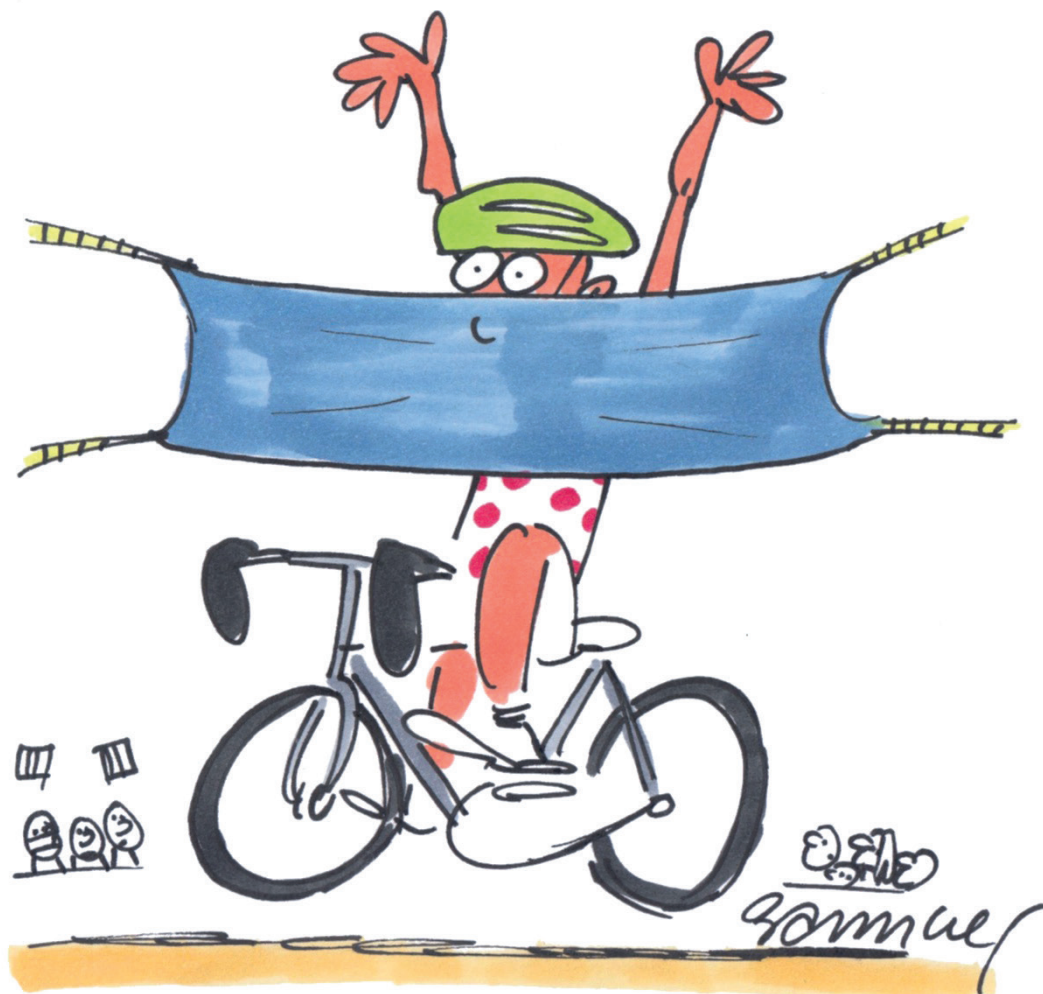
son professionnalisme, les conseils d'une équipe de coiffeurs passionnés, une grande qualité de prestations et des produits haut de gamme (Wella Professionals). ■

Salon Antonini - 2, rue de la Libération - L-3510 Dudelange - Tél: +352 51 58 68.



Salon Antonini Dudelange

TOUR DE FRANCE 2020



N°127 SEPTEMBRE 2020
Semper
LUXEMBOURG



Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
sstauner@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr H. Kugener, C. Lenoir, C. Vrancken

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé
sur du papier certifié issu de la
gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu



dsb
communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. dél.: Dr Corinne Rosman
25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Chargées de relations
Micheline Legrand
Tél. +32 475 306 311
mlegrand@dsb.lu

Roseline Lhote
Tél. +352 691 22 99 22
rlhote@dsb.lu

Traitement 3-en-1 de la BPCO,¹⁻³ une maladie des voies distales³

Dipropionate de béclométhasone /
fumarate de formotérol /
glycopyrronium



Trimbow®

La seule triple association fixe extrafine¹
pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère
chez les adultes non traités de façon satisfaisante par¹:



LABA/LAMA

ICS/LABA + LAMA
ou LABA/LAMA + ICS

ICS/LABA

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action
LAMA = antagoniste muscarinique de longue durée d'action
ICS = corticostéroïde inhalé

Aussi disponible en tri-pack⁴

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. **Populations particulières :** **Personnes âgées :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). **Insuffisance rénale :** Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Population pédiatrique :** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. Chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires¹, rhinopharyngite¹. Peu fréquent : Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne¹, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie¹. Très rare : Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique¹. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénales¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences¹. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie¹, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires¹, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie¹, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹. Rare : Bronchospasme paradoxal¹, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare : Angioedème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculosquelettique du thorax¹. Très rare : Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue¹. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare : Augmentation de la pression artérielle¹, diminution de la pression artérielle¹. Très rare : Diminution de la densité osseuse¹. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : **dipropionate de béclométhasone :** pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue, **formotérol :** hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **glycopyrronium :** glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be. E-mail : adversedrugreactions@afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

RÉFÉRENCES : 1) SmPC Trimbow®. 2) <http://www.ema.europa.eu/ema/> 3) GOLD report 2019. 4) <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Spravato	PP 6% TVA incl.
28 mg solution pour pulvérisation nasale	en demande

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. **Posologie et mode d'administration:** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être autoadministré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation postadministration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. Évaluation avant traitement: Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie:** Les recommandations posologiques pour Spravato sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 :** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Tableau 2 :** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement:** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale:** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séance(s) de traitement manquée(s):** Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de Spravato peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique. **Populations particulières:** Patients âgés (65 ans et plus): Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. **Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée.** **Origine ethnique:** Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance. **Tableau 3:** Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes d'origine japonaise: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. **Aucune donnée n'est disponible.** L'utilisation de Spravato dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives:** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients ; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave ; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques) ; - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %). Liste des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés avec l'eskétamine sont listés dans le tableau cidessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes:** Fréquence: Effet indésirable. Affections psychiatriques: Très fréquent: dissociation. Fréquent: humeur euphorique, agitation, anxiété, illusion, irritabilité, crise de panique, altération de la perception du temps, hallucinations y compris hallucinations visuelles, déréalisation. Affections du système nerveux: Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie, somnolence, hypoesthésie. Fréquent: altération mentale, tremblements, léthargie, dysarthrie, paresthésie, sédation. Affections oculaires: Fréquent: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent: vertiges. Fréquent: hyperacousie, acouphène. Affections cardiaques: Fréquent: tachycardie. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: inconfort nasal, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastrointestinales: Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: bouche sèche, hypoesthésie buccale. Peu fréquent: hypersécrétion salivaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: hyperhidrose. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation de modification de la température corporelle. Investigations: Fréquent: pression artérielle augmentée. Description d'effets indésirables sélectionnés: **Dissociation:** La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, autolimitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. **Sédation/Somnolence:** Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. **Modifications de la pression artérielle:** Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. **Symptômes des voies urinaires:** Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592; Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmaciemedicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: JanssenCilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION:** 18/12/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

© Janssen-Cilag NV – CP-145640 – 19-mar-2020 – vuér Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse



Un nouveau pas dans le traitement de vos patients atteints de trouble dépressif résistant au traitement (TDR)

Spravato offre, pour la première fois en 30 ans, un nouveau mécanisme d'action permettant de cibler le récepteur du glutamate.*^{SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.**^{POP,DAL}



Peut
déjà agir après
24 heures^{†POP}



Réduction de 70 % du risque de rechute^{‡DAL}
chez les patients qui étaient des répondeurs
stables à la semaine 16 vs. placebo[§]



Administration unique en
spray nasal^{SPC} en cas de dépression

Spravato, en association avec un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes atteints d'un trouble dépressif résistant au traitement qui n'ont pas répondu à au moins deux traitements antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.^{SPC}

* À la suite du développement et de l'approbation de l'ISRS fluoxétine en 1987, les traitements autorisés (dont les antidépresseurs « atypiques » tels que la mirtazapine, l'agomélatine etc.) se sont soit focalisés sur le système monoaminergique, soit ont continué à exercer au moins un certain effet sur ce système.^{VAL,HAR,HIL,MIR,WHI} ** TRANSFORM-2 : critère d'évaluation principal. Évalué sur la base de la différence du score total de MADRS entre le groupe avec SPRAVATO + AD oral et ceux avec un placebo spray nasal + AD oral au jour 28 ; p=0,02.^{POP} SUSTAIN-1 : critère d'évaluation secondaire. La poursuite du traitement par SPRAVATO a prolongé de manière significative le temps de rechute par rapport au passage au spray nasal placebo ; p=0,003 et <0,001, respectivement, chez les patients ayant une rémission stable et une réponse stable.^{DAL} † Tel que mesuré par le score total MADRS - L'efficacité à 24 heures n'était pas un critère d'évaluation dans l'étude TRANSFORM-2.^{POP} ‡ Critère d'évaluation secondaire.^{DAL} § Une réponse stable était définie par l'obtention par les patients d'une réduction du score MADRS total de ≥50 % depuis la référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre les critères de rémission stable. La rémission stable a été définie comme un score MADRS total de ≤12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, avec une seule absence de score MADRS total ou être >12 dans les semaines 13 ou 14, et ≤12 dans les semaines 15 et 16.^{DAL}

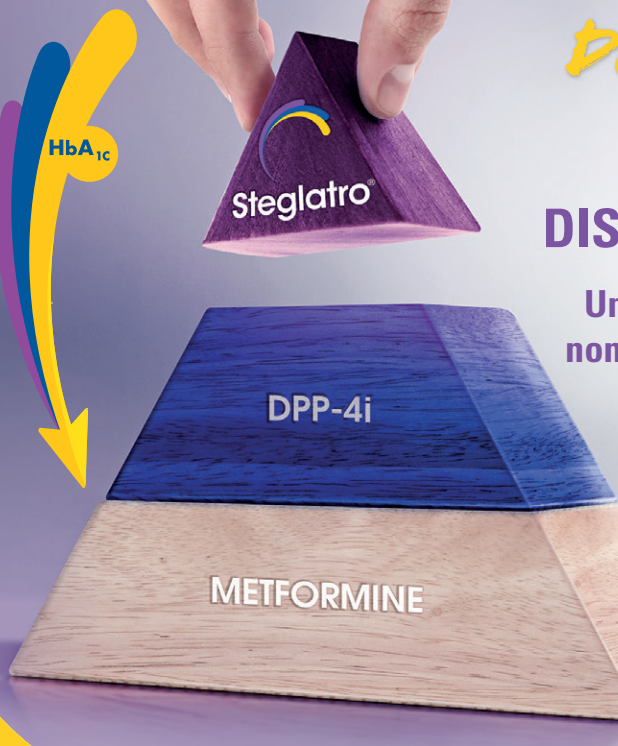


Prix public	
5 mg x 28 tabs	44.82 €
5 mg x 98 tabs	138.10 €
15 mg x 28 tabs	44.82 €
15 mg x 98 tabs	138.10 €

DIABÈTE DE TYPE 2

UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

Une nouvelle solution pour vos patients
non contrôlés sous metformine et DPP-4i.



Veillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

Steglatro®
(ertugliflozin)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglytamate), excipients(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide L-pyroglytamate), excipients(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 », gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 9,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertugliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumétrique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertugliflozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si la ClCr reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumétrique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'environ 26 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. **Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Effets indésirables** Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable **Infections et infestations** : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme ; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme ; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ; troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie ; rare : acidocétose diabétique ; Affections vasculaires : fréquent : déplétion volumétrique ; Affections du rein et des voies urinaires : fréquent : augmentation des mictions ; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie / diminution du taux de filtration glomérulaire ; Affections des organes de reproduction et du sein : fréquent : prurit vulvovaginal ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquent : soif ; Investigations : fréquent : lipides sériques modifiés ; hémoglobine augmentée ; urée sanguine augmentée ; Voir rubrique 4.4. Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ¹ Incluant : polyurie, pollakiurie, impériosité mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. ² Incluant : soif et polydipsie. ³ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 5,8% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ^{**} La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ^{***} La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine ≥ 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à la normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumétrique** L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumétrique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumétrique (déshydratation, étourdissements posturaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertugliflozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumétriques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertugliflozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. **Hypoglycémie** Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertugliflozine 5 mg, 7,8% dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertugliflozine (5,6% et 8,2% pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Acidocétose diabétique** Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 409 patients (0,1%) traités par l'ertugliflozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). **Augmentation de la créatinémie sérique / Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal** Les augmentations du taux moyen de créatinémie et les diminutions du DFGe moyen observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertugliflozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. **Mycoses génitales** Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1%, 12% et 3,0% des patientes traitées par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2% et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non cirrhotiques. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertugliflozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madaou. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@afmps.be, au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@madat.lu, Les professionnels de santé public, lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmaco-medicaments/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/001, EU/1/18/1267/002, EU/1/18/1267/003, EU/1/18/1267/004, EU/1/18/1267/005, EU/1/18/1267/006, EU/1/18/1267/010, Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/012, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 mars 2018 10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.